

# **Topographische Elektroenzephalometrie unter Narkoseeinleitung mit Remifentanyl und Midazolam**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
des Fachbereichs Humanmedizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von: Corinna Och  
aus: Fulda

Gießen 2001

Aus dem Medizinischen Zentrum für  
Chirurgie, Anaesthesiologie und Urologie  
Abteilung für Anaesthesiologie und Operative Intensivmedizin  
Leiter: Prof. Dr. Dr. h.c. G. Hempelmann  
des Universitätsklinikums Gießen

Gutachter: PD. Dr. B. Zickmann

Gutachter: Prof. Dr. Kaps

Tag der Disputation: 22. November 2001

<b>1</b>	<b>INHALTSVERZEICHNIS</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>EINLEITUNG</b>	<b>3</b>
<b>3</b>	<b>FRAGESTELLUNG</b>	<b>6</b>
<b>4</b>	<b>METHODIK DER KLINISCHEN UNTERSUCHUNG</b>	<b>7</b>
4.1	Aufklärung und Zustimmung der Patienten	7
4.1.1	Einschlußkriterien	8
4.1.2	Ausschlußkriterien	8
4.1.3	Abbruchkriterien	8
4.2	Rahmenbedingungen	9
4.3	Untersuchungsablauf	9
4.3.1	Zeitlicher Ablauf	9
4.3.2	Narkoseeinleitung und anästhesiologische Stimuli	10
4.3.3	Narkoseeinleitung	11
4.4	Anästhesiologische Stimuli	11
4.4.1	Intubation	11
4.4.2	Magensonde	12
4.4.3	Endotracheales Absaugen	12
4.5	Quantitative topographische Elektroenzephalometrie	12
4.5.1	EEG-System	12
4.6	Standardauswertung	14
4.6.1	Auswertungsparameter	14
4.6.2	Auswertungszeiträume	15
4.6.3	Statistische Verfahren	15
4.7	Verlaufsprotokoll	16
4.8	Hämodynamische Parameter	17
4.8.1	Datenakquisition	17
4.8.2	Standardauswertung	17
<b>5</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>18</b>
5.1	Gruppe A	19
5.1.1	Statistik und Patientenkollektiv	19
5.1.2	Überblick über die elektroenzephalographischen Veränderungen während der Untersuchung	19
5.1.3	Topographische Zeitgänge	29
5.1.4	Auswertung hämodynamischer Parameter	39
5.2	Gruppe B	46
5.2.1	Statistik und Patientenkollektiv	46
5.2.2	Elektroenzephalographische Veränderungen während der Untersuchung	47
5.2.3	Topographische Zeitgänge	58

---

5.2.4	Auswertung hämodynamischer Parameter	68
<b>5.3</b>	<b>Vergleich der Gruppen A und B</b>	<b>78</b>
5.3.1	Statistik	78
5.3.2	Vergleich der elektroencephalographischen Werte der beiden Gruppen A und B	78
5.3.3	Zusammenfassung der elektroenzephalographischen Ergebnisse	86
5.3.4	Hämodynamischen Reaktionen auf das Setzen von anästhesiologischen Stimuli	87
<b>6</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>88</b>
<b>6.1</b>	<b>Diskussion der Methoden</b>	<b>88</b>
6.1.1	Auswahl der Patienten, Einschluß- und Ausschluß und Abbruchkriterien	88
6.1.2	Auswahl des Narkoseverfahrens, der Narkosemedikamente sowie deren Dosierung	89
6.1.3	Topographische Elektroenzephalometrie	91
6.1.4	Auswertung hämodynamischer Daten	92
6.1.5	Statistische Verfahren	93
<b>6.2</b>	<b>Diskussion der Ergebnisse</b>	<b>95</b>
6.2.1	Ergebnisse der Topographischen Elektroenzephalometrie	95
6.2.2	Zerebrale Reaktionen auf anästhesiologische Stimuli	96
6.2.3	Hämodynamische Reaktionen auf anästhesiologische Stimuli	98
<b>6.3</b>	<b>Beantwortung der Fragestellungen der Untersuchung</b>	<b>102</b>
<b>7</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>105</b>
<b>8</b>	<b>TABELLENANHANG</b>	<b>110</b>
<b>9</b>	<b>LITERATUR</b>	<b>114</b>

## 2     *Einleitung*

Zur Definition des Begriffs Narkose müssen die vier qualitativen Merkmale Hypnose, Analgesie, Muskelrelaxation und die vegetative Dämpfung herangezogen werden. Eine Vielzahl der in der Anästhesie verwendeten Anästhetika, Muskelrelaxantien und Adjuvantien werden hierzu in Kombination eingesetzt. Entsprechend den Bedürfnissen des einzelnen Patienten und der klinischen Wirkung werden die angewandten Medikamente dosiert. Aber woran orientiert sich der Anästhesist in der Dosierung? Das klassische Güdel-Schema [27] ist aufgrund der heutigen „balanced anaesthesia“ nicht mehr eindeutig für die Qualitätsbeurteilung einer Narkose anwendbar. Die Muskelrelaxation ist mittels der Relaxometrie eindeutig zu bestimmen. Wie aber ist Grad der Analgesie und der Hypnose objektiv darzustellen? Das hämodynamische Verhalten unter Stimuli (anästhesiologische / chirurgische) gibt Anhaltspunkte für die Tiefe einer Narkose [64,68,61]. Diese Anhaltspunkte sind jedoch sehr vage in ihrer Aussagekraft, weil sie von vielfältigen Parametern (Medikamente, Vorerkrankungen des Patienten etc.) abhängen. Als Beispiel ist u.a. die Gruppe der  $\beta$ -Blocker anzuführen, die eine schmerzbedingte Tachykardie kompensieren können. Der Muskeltonus ist aufgrund der Gabe von Muskelrelaxantien für die Bestimmung der Qualität einer Narkose nicht mehr beurteilbar. Gleiches gilt für die Anwendung von Opioiden. Hierbei wird die Diagnostik der Pupillenreaktion beeinflusst, so daß auch dieses Kriterium nicht mehr beurteilbar ist. Der Begriff Narkosetiefe ist aufgrund dieser „instabilen“ Parameter bis zum heutigen Zeitpunkt nicht ausreichend klinisch quantifizierbar.

Eine Möglichkeit der visuellen Darstellung der Qualitäten Analgesie und Hypnose ist die Ableitung von Hirnströmen [3;6;10;11;15;18;20;21;26;33-36;39;42;48;56-60;65;68] unter Anwendung der computerunterstützten topographischen Elektroenzephalometrie (Computer Aided Topographical Electroencephalometry = CATEEM<sup>®</sup>) [69-71]. Hierbei kann man die

hirnelektrischen Veränderungen beim Setzen von Stimuli parallel zu den hämodynamischen Parametern auswerten und somit genauere Aussagen über Analgesie und Hypnose machen [60;68]. Ein weiteres, viel diskutiertes Problem der Narkoseführung ist die "awareness", das intraoperative „Erwachen“ des Patienten und Miterleben von Schmerzen, ohne sich bemerkbar machen zu können [5;7;33;51;63]. Dies kann durch die Überwachung des Gehirns, des zentralen Zielorgans einer Narkose, eingeschränkt bis vermieden werden [6;33-35;39;46;49;56;57;59;70;71].

Aufgrund der bereits erwähnten schlechten Einschätzbarkeit der Narkosetiefe bei kardial vorerkrankten Patienten wurde bei kardiochirurgischen Patienten das anästhesiologische Monitoring durch die Methode der topographischen Elektroenzephalometrie erweitert. Das Ziel, Narkosetiefe qualitativ zu bestimmen, ist bis zum heutigen Zeitpunkt noch nicht erreicht. Ein Schritt in diese Richtung kann vielleicht die topographische Elektroenzephalometrie sein.

### **3 Fragestellung**

Die vorliegende Untersuchung befaßt sich mit dem Vergleich zerebraler und hämodynamischer Veränderungen während der Narkoseeinleitung unter besonderer Beachtung von anästhesiologischen Stimuli. Die Narkoseeinleitung mit Remifentanyl und Midazolam wurde in zwei unterschiedlichen Dosierungen - unter Ableitung eines topographischen EEG durchgeführt. Im weiteren Verlauf entspricht die Gruppe der niedrigen Dosierung der Gruppe A, während die doppelte Dosierung beider Medikamente als Gruppe B bezeichnet wird. Es wurden folgende Fragestellungen beantwortet:

- Welche zerebral funktionellen Veränderungen treten während der Gabe von Remifentanyl und Midazolam auf ? Lassen diese sich topographisch zuordnen ?
- Können quantitative oder qualitative Unterschiede in Abhängigkeit von der Dosierung von Remifentanyl und Midazolam im EEG verifiziert werden ?
- Lassen sich vor, während und nach Setzen der anästhesiologischen Stimuli zerebrale Veränderungen im EEG aufzeigen und gibt es topographische Unterschiede ?
- Sind solche Korrelationen (Setzen der Stimuli und Auftreten von EEG-Veränderungen) abhängig von der Dosierung von Remifentanyl und Midazolam ?
- Gibt es Unterschiede zwischen den anästhesiologischen Maßnahmen und der EEG-Antwort in Abhängigkeit von der Dosierung ?

- Treten nach Gabe von Remifentanyl und Midazolam hämodynamische Veränderungen auf und wenn ja, gibt es Unterschiede zwischen den Dosierungen ?
- Korrelieren hämodynamische Veränderungen mit EEG-Veränderungen, und gibt es einen zeitlichen Zusammenhang mit dem Setzen der Stimuli ?
- Treten hierbei dosisabhängige Unterschiede auf ?



---

#### **4 Methodik der klinischen Untersuchung**

Die vorliegende Untersuchung an 42 kardiochirurgischen Patienten beinhaltet die Anwendung verschiedener Narkoseeinleitungsregime unter Beachtung von Veränderungen der hirnelektrischen Leistung parallel zu Veränderungen hämodynamischer Parameter. Besonderes Interesse galt den physiologischen Parametern unter den anästhesiologischen Reizen der orotrachealen Intubation, der transnasalen Anlage einer Magensonde und des tiefen endotrachealen Absaugens.

##### **4.1 Aufklärung und Zustimmung der Patienten**

Nach den Richtlinien der Ethikkommission und nach schriftlicher Einverständniserklärung wurden primär 40 Patienten in die Untersuchung aufgenommen. Die Patienten wurden randomisiert auf zwei Gruppen verteilt, so daß in der Gruppe der niedrigen Dosierung (Gruppe A) und in der hohen Dosierung (Gruppe B) jeweils 20 Patienten eingeschlossen wurden. Patienten, die für einen oder mehrere elektive aortokoronare Bypässe und / oder einen Klappenersatz vorgesehen waren, bildeten das Kollektiv für die Untersuchung. Eine Aufklärung der Patienten über die Untersuchung und deren Ablauf nahm der zuständige Anästhesist am Vorabend während des allgemeinen Narkoseaufklärungsgesprächs vor.

Zwei Patientendatensätze mußten entsprechend der Abbruchkriterien von der Auswertung ausgeschlossen werden. Es wurden daher zwei weitere Patienten in die Untersuchung eingeschlossen.

#### 4.1.1 Einschlußkriterien

- Alter 18-85 Jahre
- Körpergewicht 60-120 kg
- elektiver aortokoronarer Bypass und / oder Klappenersatz

#### 4.1.2 Ausschlußkriterien

- Einnahme zentral wirksamer Medikamente
- fehlende Einverständniserklärung
- instabile Angina-Pectoris-Beschwerden
- neurologische und / oder psychiatrische Vorerkrankungen
- Benzodiazepin- und / oder Opiatabusus in der Anamnese

#### 4.1.3 Abbruchkriterien

- akute Angina-Pectoris-Beschwerden
- Verabreichung zusätzlicher zerebral und/oder hämodynamisch wirksamer Medikamente während des Untersuchungszeitraums
- Während der Untersuchung neu aufgetretene ST-Streckenveränderungen im EKG bei gleichzeitiger Verschlechterung der Hämodynamik
- Während der Untersuchung neu aufgetretene Herzrhythmusstörungen bei gleichzeitiger Verschlechterung der Hämodynamik

## **4.2 Rahmenbedingungen**

Der zeitliche Ablauf der Untersuchung wurde so in die Routine des OP-Betriebs eingefügt, daß hierdurch keine Verzögerungen im Ablauf der anästhesiologischen Vorbereitung des Patienten auftraten. Diese routinemäßigen Arbeiten, das hämodynamische Monitoring, die Operationstechniken und das Verfahren der extrakorporalen Zirkulation waren standardisiert und wurden durch die vorliegende Untersuchung nicht beeinflusst. Das Anlegen der Elektrodenhaube und das Ableiten einer 5-minütigen Referenzzeit vor Einleitung der Narkose gehören zum standardisierten Vorgehen bei allen Patienten mit einem intraoperativen zerebralen Monitoring.

## **4.3 Untersuchungsablauf**

### **4.3.1 Zeitlicher Ablauf**

#### **4.3.1.1 Standardisierte Vorbereitungen**

Zunächst wurde beim Patienten das anästhesiologische Monitoring angelegt. Nach Gabe von Sauerstoff über eine Nasensonde mit 3 l/min wurden ein 5-Kanal-EKG abgeleitet und ein Pulsoximeter angeschlossen. Es wurden ein peripher-venöser (Viggo® 2.0, Braun, Melsungen) und ein intraarterieller Zugang durch Punktion der A.radialis (Viggo® 1.2, Braun, Melsungen) angelegt. Zusätzlich wurde ein Pulmonalarterien-Katheter (VIP 93A-831H-7,5 VIP, Baxter Healthcare Corp., Irvine, USA) unter Lokalanästhesie in die rechte Vena Jugularis interna eingeführt und in die Ausflußbahn des rechten Ventrikels vorgeschoben. Danach wurde dem Patienten die mit

Elektrodengel (Electrode cream, Hellig® Pat.Nr.1564103, Hellige, Freiburg) präparierte Elektrodenhaube (E1-L bzw. E1-M, Elektrocap International Inc. Eaton, Ohio, USA) angelegt. Mit den zu diesem Zeitpunkt an das CATEEM®-System (Medisyst, Linden) übertragenen Daten wurde die interaktive Artefakterkennung eingestellt. Über einen Zeitraum von 5 Minuten vor Medikamentenapplikation wurde ein Ruhe-EEG abgeleitet, das von nun ab als Referenzzeit bezeichnet wird. Dieses wurde standardmäßig bei geschlossenen Augen des Patienten durchgeführt.

#### 4.3.2 Narkoseeinleitung und anästhesiologische Stimuli

Nach dem Ableiten der Referenzzeit wurde die Medikamentengabe über einen Perfusor gestartet. Nach Bewußtseinsverlust folgte eine fünfminütige assistierte Beatmung. Nach weiteren 5 Minuten wurde mittels Pancuronium 0,1mg/kg KG i.v. relaxiert. In weiteren 5-Minuten-Abständen erfolgten Intubation, Fixieren des Tubus, Legen der Magensonde und das tiefe endotracheale Absaugen. Während des gesamten Untersuchungszeitraums wurden die Blutdruckwerte (systolischer arterieller Druck (SAP), diastolischer arterieller Druck (DAP), mittlerer arterieller Druck MAP), die Herzfrequenz (HF) und der Sauerstoffgehalt (SaO<sub>2</sub>) des Blutes registriert. Neben diesen Parametern wurden auch die persönlichen Daten des Patienten (Größe, Alter, Gewicht, Vorerkrankungen, Medikation, sowie die geplante Operation) in einem Verlaufsprotokoll schriftlich festgehalten (vergl. Verlaufsprotokoll 4.7).

#### 4.3.3 Narkoseeinleitung

Die Narkose wurde wie folgt eingeleitet und aufrecht erhalten:

- a) Gruppe A:  
Remifentanyl 0,5µg/kg/h  
+ Midazolam 0,125mg/kg über 10 Minuten
  
- b) Gruppe B:  
Remifentanyl 1µg/kg/h  
+ Midazolam 0,25mg/kg über 10 Minuten

In beiden Gruppen wurden die Narkotika mittels Perfusoren kontinuierlich infundiert. Midazolam wurde innerhalb von 10 Minuten bis zum Zeitpunkt der Intubation infundiert. Remifentanyl wurde über den gesamten Untersuchungszeitraum kontinuierlich zugeführt.

#### 4.4 Anästhesiologische Stimuli

Der Ablauf der Untersuchung (vgl. 4.3.1) galt als Vorgabe für die exakte zeitliche Durchführung der anästhesiologischen Maßnahmen. Wichtig in diesem Zusammenhang war das Vermeiden von Artefakten im EEG, die durch anästhesiologischen Stimuli provoziert werden konnten.

##### 4.4.1 Intubation

Die orotracheale Intubation erfolgte in beiden Gruppen in der 15. Meßminute (10 Minuten nach Beginn der Narkotikainfusion).

#### 4.4.2 Magensonde

Das Legen der Magensonde erfolgte transnasal, 10 Minuten nach Intubation (25. Meßminute).

#### 4.4.3 Endotracheales Absaugen

In der 30. Meßminute wurden die Patienten tief endotracheal abgesaugt.

Nach Beenden der Untersuchung wurde die Narkose anhand von klinischen Anforderungen, also unabhängig von der Dosierung von Midazolam und Remifentanyl während der Untersuchung, weitergeführt.

### 4.5 Quantitative topographische Elektroenzephalometrie

#### 4.5.1 EEG-System

##### 4.5.1.1 Ableitungstechnik

Als Grundlage für die EEG-Ableitung mit dem CATEEM<sup>®</sup>-System dient das Internationale 10-20 Elektrodensystem nach Jasper [31]. Hierbei wurden von 16 Positionen der Kopfoberfläche die Potentialdifferenzen kontinuierlich gegen die Referenz Cz abgeleitet. Zur Optimierung der Platzierung der Elektroden wurde eine Elektrodenhaube mit integrierten Napfelektroden verwandt (E1-L bzw. E1-M, Elektrocap International Inc. Eaton, Ohio, USA). Unterschiedliche Größen und eine hohe Eigenelastizität dieser Elektrodenhauben führten zu einer bestmöglichen Anpassung an die jeweilige Kopfform. Hierdurch konnte auf die von Jasper 1958 [31] geforderte Ausmessung der Skalpoberfläche verzichtet werden. Um die

Leitfähigkeit zwischen Kopfoberfläche und Elektroden zu verbessern, wurde ein Elektrodengel verwendet (Electrode cream, Hellige® Pat.Nr.1564103, Hellige, Freiburg).

#### 4.5.1.2 Datenakquisition

Zur Datenaufnahme und -übertragung wurden folgende Geräte verwandt: ein Verstärker (Eingangswiderstand  $10\text{M}\Omega$ , Auflösung  $0,5\text{ }\mu\text{V}$ , dynamischer Bereich des Eingangssignals  $\pm 1\text{mV}$ ), ein Analog-Digital-Wandler (A/D-Wandler), Nickel-Cadmium-Akkumulatoren (NiCd-Akkumulatoren), ein Glasfaserkabel sowie der Systemrechner.

Der Verstärker und der A/D-Wandler wurden durch ein Übertragungskabel mit der Elektrodenhaube verbunden. Die Datenübertragung vom A/D-Wandler zum Systemrechner erfolgte via Glasfaserkabel. Durch die NiCd-Akkumulatoren war eine Unabhängigkeit vom Netzstrom möglich. Nur der Rechner wurde über einen Stromnetzzugang versorgt. Das Roh-EEG wurde mit einer Abtastfrequenz von 512 Hz und 12 Bit durch den A/D-Wandler digitalisiert. Die Daten jeder der 17 Elektroden (16 Elektroden plus Referenzelektrode Cz) wurden in die "common average reference" [38] umgerechnet. Mit Hilfe der Lagrange-Interpolation wurden unter Beachtung von Frequenz, Amplitude und Phasenlage der 17 gemessenen primären Ableitpositionen zusätzlich die EEG-Signale weiterer 82 virtueller, sphärischer Meßpunkte berechnet. Weiterhin wurden die Daten so verarbeitet, daß eine Digitalisierungsrate von 128 Hz resultierte. Dies erreichte man durch Glättung der Signale jeder Ableitung durch Mittelung von jeweils 4 aufeinanderfolgender Digitalisierungspunkte. Mittels Fast-Fourier-Transformation wurde für jede einzelne Elektrodenposition kontinuierlich für Zeitintervalle von 4 Sekunden (Hanning Fensterung) eine Spektralanalyse durchgeführt und mit einer spektralen Auflösung von 0,25 Hz berechnet [12;14].

#### 4.5.1.3 Frequenzbänder

Die Einteilung des Leistungsspektrums erfolgte in 6 Frequenzbänder.

Eine Gliederung der Frequenzbänder ist in Tabelle 1 dargestellt.

<b>FREQUENZBAND</b>	<b>FREQUENZINTERVALL (Hz)</b>
DELTA ( $\delta$ )	1,25 – 4,50
THETA ( $\varphi$ )	4,75 – 6,75
ALPHA-1 ( $\alpha 1$ )	7,00 – 9,50
ALPHA-2 ( $\alpha 2$ )	9,75 – 12,50
BETA-1 ( $\beta 1$ )	12,75 – 18,50
BETA-2 ( $\beta 2$ )	18,75 – 35,00

**Tabelle 1: Einteilung der Frequenzbänder im CATEEM<sup>®</sup>-System**

## 4.6 Standardauswertung

### 4.6.1 Auswertungsparameter

Als quantitatives Maß für eine Erfassung von Veränderungen der Hirnströme im EEG dienen die Integralwerte bzw. die Mediane der hirnelektrischen Leistung jedes Frequenzbandes und jeder Ableitelektrode



( $\mu V^2$  bzw.  $\mu V^2/Hz$ ). Um Veränderungen des Leistungsspektrums zu erkennen, wurden für jedes Frequenzband, jeden Ableitpunkt und jeden Patienten der Median der absoluten hirnelektrischen Leistung zu den nachfolgenden Zeitpunkten aus einer Ableitphase von 1-Minutenintervallen berechnet. Zur besseren Beurteilung der Veränderungen wurde für jeden Patienten und jedes Frequenzband zusätzlich zum Median noch der minimale und maximale Wert der 17 Elektroden ausgewertet. Diese Parameter werden als „globaler Median, globales Minimum und globales Maximum“ bezeichnet, wobei der globale Median dem Median über allen Elektroden in einem Frequenzband entspricht.

#### 4.6.2 Auswertungszeiträume

Die Zeiträume der Quantifizierung der hirnelektrischen Leistung werden nachfolgend aufgeführt:

- a) Referenzzeit (Mittelwert der 5 einminütigen Intervalle vor Narkoseinduktion)
- b) jeweils für die Minute
  - vor
  - während und
  - bis zu 4 Minuten nach Setzen der Stimuli (Intubation, Legen der Magensonde, endotracheales Absaugen)

#### 4.6.3 Statistische Verfahren

Die ermittelten hirnelektrischen Leistungen (Patient, Ableitpunkt und Frequenzband) wurden zu den zugehörigen Werten im Vergleichszeitraum

in Relation gesetzt (Änderungen über die Zeit). Zur Beurteilung der Gesamtgruppe wurde für jeden Parameter der Median der Patientengruppe gebildet (17 Elektrodenpositionen und den „global median“, jeweils für 6 Frequenzbänder und die oben näher erläuterten Meßzeitpunkte). Mittels des zweiseitigen Vorzeichentests nach Dixon und Mood [55] wurden Vergleiche innerhalb der Gruppen gezogen. Ein Vergleich zwischen den Gruppen erfolgte anhand des Wilcoxon - Mann - Whitney – Tests [55]. Für jedes Frequenzband und jede Elektrodenposition wurde das Alpha-Niveau berechnet und in der Abbildung der „topographischen Statistik“ im Ergebnisteil dargestellt. Die statistische Signifikanz wurde für eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p < 0,05$  angenommen.

#### 4.7 Verlaufsprotokoll

Die wichtigen anästhesiologischen Maßnahmen wurden zu festgelegten Zeitpunkten vorgenommen:

Minute 00 - Minute 05:	=	Referenzzeit
Minute 05:	=	Start Medikamentenzufuhr
Minute 10:	=	Pancuroniuminjektion
Minute 15:	=	Intubation
Minute 25:	=	Legen der Magensonde
Minute 30:	=	endotracheales Absaugen
Minute 35:	=	Legen des Blasenkatheters

Die hämodynamischen Parameter wurden zu den oben angeführten Zeitpunkten protokolliert.

## 4.8 Hämodynamische Parameter

### 4.8.1 Datenakquisition

Die Akquisition der hämodynamischen Parameter erfolgte anhand des oben aufgeführten Verlaufprotokolls. Neben der Herzfrequenz (HF) und der Sauerstoffsättigung ( $\text{SaO}_2$ ) wurden auch die Werte des systolischen arteriellen Drucks (SAP), des mittleren arteriellen Drucks (MAP) und des diastolischen arteriellen Drucks (DAP) erfasst. Nach Beginn der Narkoseeinleitung wurden dann eine Minute vor, der Maximalwert während und bis zu 4 Minuten nach Setzen der jeweiligen anästhesiologischen Stimuli die Daten ermittelt.

### 4.8.2 Standardauswertung

Für die hämodynamischen Daten (SAP, MAP, DAP, HF und  $\text{SaO}_2$ ) wurden jeweils die nachfolgend aufgeführten Parameter berechnet:

- a) Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung
- b) Median
- c) Minimum
- d) Maximum

Mit Hilfe des zweiseitigen Vorzeichentests nach Dixon und Mood [55] wurden die zuvor genannten Parameter auf Veränderungen über die Zeit innerhalb der Patientengruppe überprüft. Für Unterschiede zwischen den Gruppen wurde der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test [55] herangezogen.

## **5 Ergebnisse**

In die vorliegende Untersuchung wurden insgesamt 42 Patienten eingeschlossen. Hiervon wurden primär 20 Patienten auf die Gruppe der niedrigen Dosierung (Gruppe A) bzw. 20 Patienten auf die der hohen Dosierung (Gruppe B) randomisiert verteilt. Während der Untersuchung mußten aufgrund der Gabe hämodynamisch wirksamer Medikamente (Supratinin®) 2 Patienten aus der Gruppe der hohen Dosierung ausgeschlossen werden (vgl. 2. Punkt der Abbruchkriterien). Gemäß Prüfplan wurden nachträglich weitere 2 Patienten mit in diese Untersuchung aufgenommen. Die biometrischen Daten beider Patientengruppen waren vergleichbar.

## 5.1 Gruppe A

### 5.1.1 Statistik und Patientenkollektiv

Das durchschnittliche Alter des Patientenkollektivs in der Gruppe A lag bei  $60,3 \pm 10,1$  Jahren. Das Gewicht betrug im Mittel  $78,9 \pm 12,4$  kg. Die mittlere Größe betrug  $1,74 \pm 0,08$  m (vergl. Tabelle 2).

	<b>Mittelwert <math>\pm</math> Standardabweichung</b>	<b>Median</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>
<b>Alter (Jahre)</b>	$60,29 \pm 10,05$	59	43	83
<b>Größe (m)</b>	$1,74 \pm 0,08$	1,75	1,61	1,89
<b>Gewicht (kg)</b>	$78,9 \pm 12,35$	78	62	106

**Tabelle 2: Demographische Daten Gruppe A**

### 5.1.2 Überblick über die elektroenzephalographischen Veränderungen während der Untersuchung

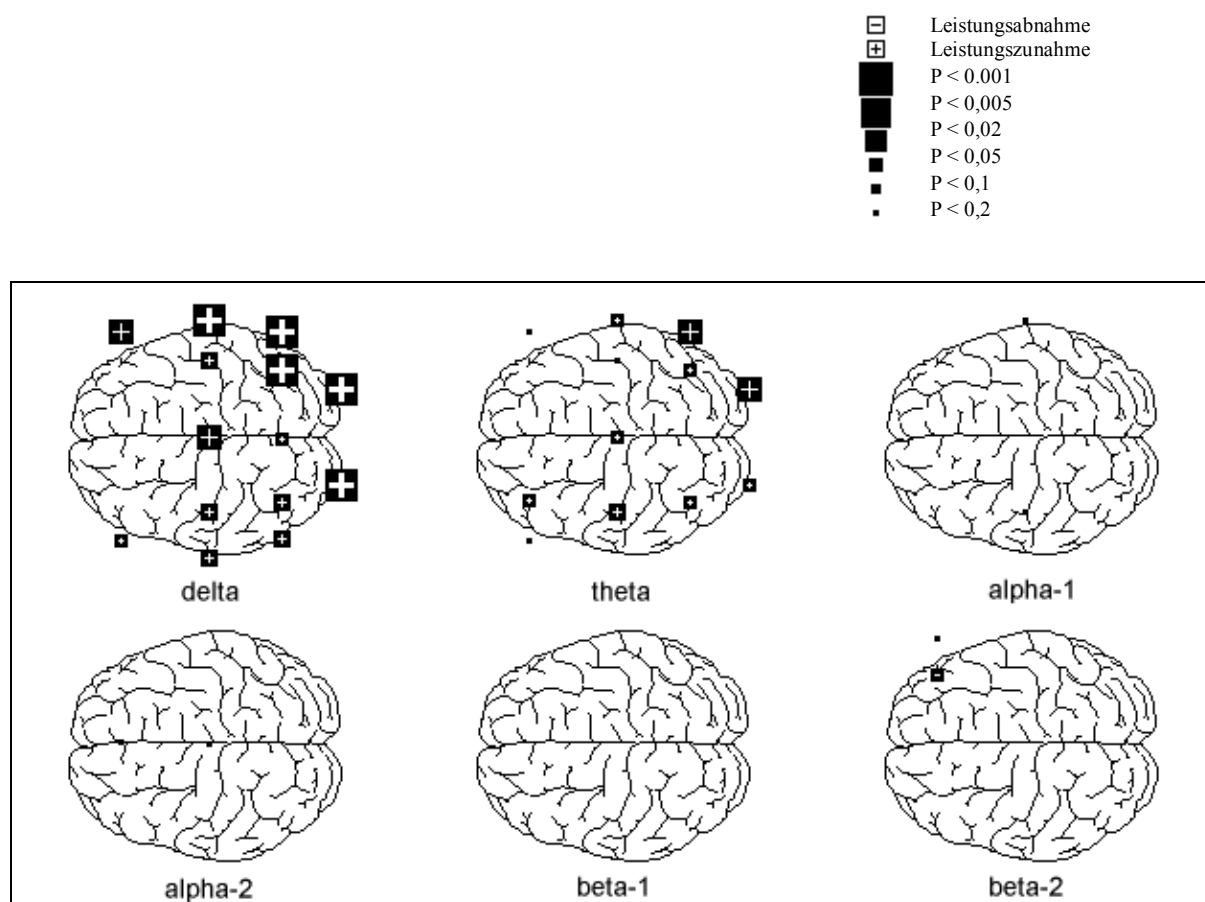
Um einen Überblick von EEG-Veränderungen über die Zeit geben zu können, werden anhand von Abbildungen die wesentlichen Merkmale näher erläutert.

#### 5.1.2.1 Veränderungen bis zum steady-state

Die Infusion von Remifentanyl und Midazolam wurde nach Ende der 5-minütigen Referenzzeit des EEG gestartet. Erste signifikante Veränderungen

der Elektroenzephalometrie traten bereits zwei Minuten nach Beginn der Medikamentenapplikation auf.

Hierbei handelte es sich um Leistungsanstiege der niederfrequenten Delta- und Theta-Bänder, wobei diese Veränderungen besonders ausgeprägt in Delta zu finden waren. Es kam zu Leistungsanstiegen im globalen Median auf 168% im Vergleich zur Referenzzeit. Im Frequenzband Theta traten Leistungsanstiege bis zu 36% auf, die an 3 von 17 Elektroden statistisch signifikant waren. Die Lokalisationen dieser elektroenzephalographischen Veränderungen befanden sich in beiden Frequenzbändern in temporo-occipitalen Hirnregionen. In den höherfrequenten Bändern traten keine signifikanten Leistungsveränderungen auf (vgl. Abb.1).



**Abbildung 1:**

**Gruppe A: Topographische Statistik:**

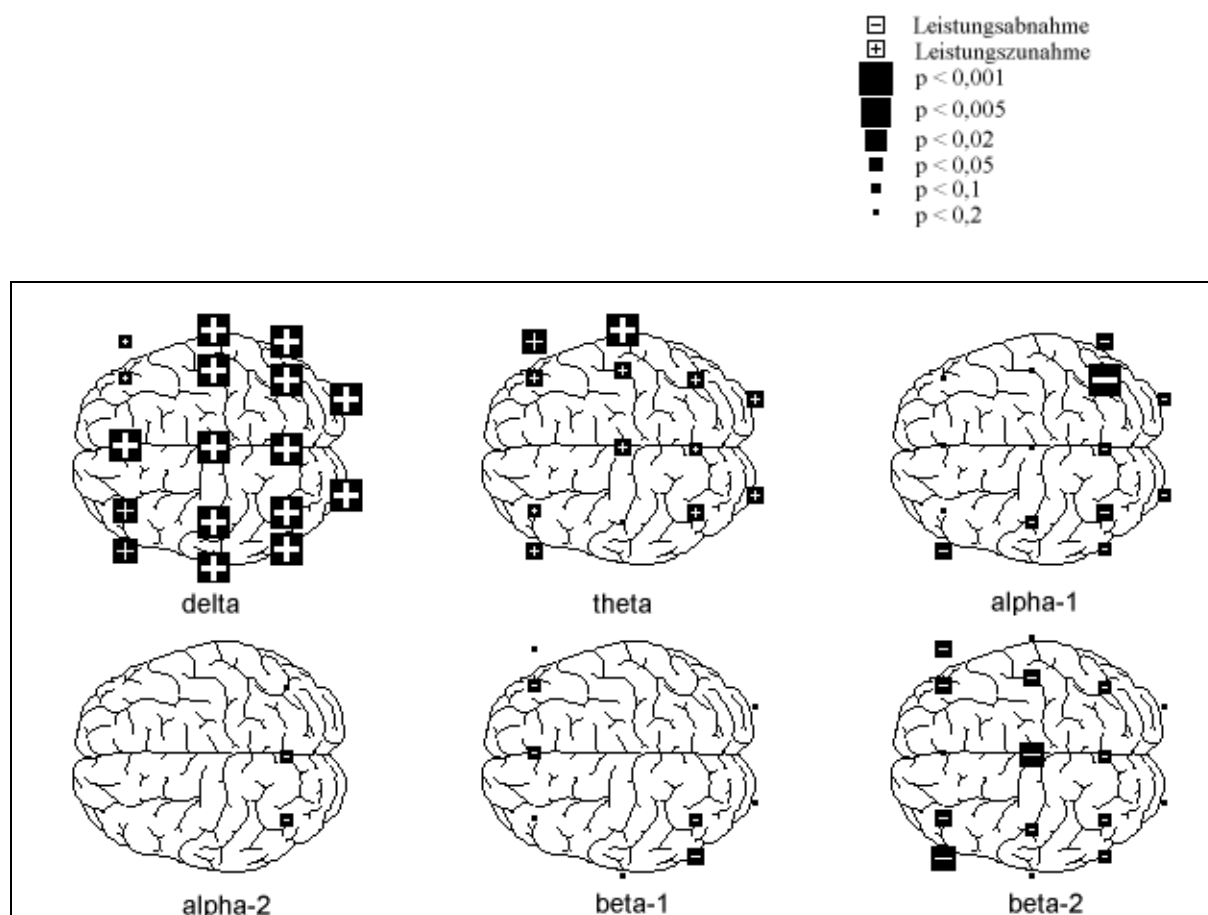
**2. Minute der Einleitungsphase versus Referenzzeit**

Statistische Auswertung der Topographie der zerebralen Leistungsänderung an den Einzelelektroden für jedes Frequenzband. Die absolute hirnelektrische Leistung jedes Ableitpunktes und jedes Frequenzbandes wurde für die 2. Minute nach Beginn der Medikamentenapplikation (7. Meßminute) mit der Referenzzeit mittels Vorzeichentest verglichen. Die Frequenzbänder waren definiert als: delta (1,25 – 4,50 Hz), theta (4,75 – 6,75 Hz), alpha-1 (7,00 – 9,50 Hz), alpha-2 (9,75 – 12,50 Hz), beta-1 (12,75 – 18,50 Hz), beta-2 (18,75 – 35,00 Hz). Legende des Signifikanzniveaus oberhalb der Abbildung.

Während der folgenden zwei Minuten traten zu den Frequenzanstiegen in den langsamen Bändern Suppressionen der Leistung in den schnellen Frequenzbänder hinzu. Signifikante Veränderungen ließen sich bereits in der 9. Meßminute aufzeigen. Dominierend waren das  $\alpha_1$ - und das  $\beta_2$ -Band. Die Leistungsreduktionen in den Frequenzbändern  $\alpha_1$  bzw.  $\beta_2$  lagen bei 31% –

bzw. bei 33% im Vergleich zur Referenzzeit. Im Frequenzband  $\alpha 1$  waren bei 4 von 17 Elektroden signifikante Veränderungen nachweisbar. In  $\beta 2$  zeigten 6 von 17 Elektroden signifikante Suppressionen. Der Leistungsanstieg im Delta-Band setzte sich fort. Der globale Median zeigte einen Leistungsanstieg auf 224% der Referenzzeit. Theta zeigte signifikante Leistungsanstiege im globalen Median auf 147% der Referenzzeit (vgl. Abb.2).





**Abbildung 2:**

**Gruppe A: Topographische Statistik:**

**4. Minute der Einleitungsphase versus Referenzzeit**

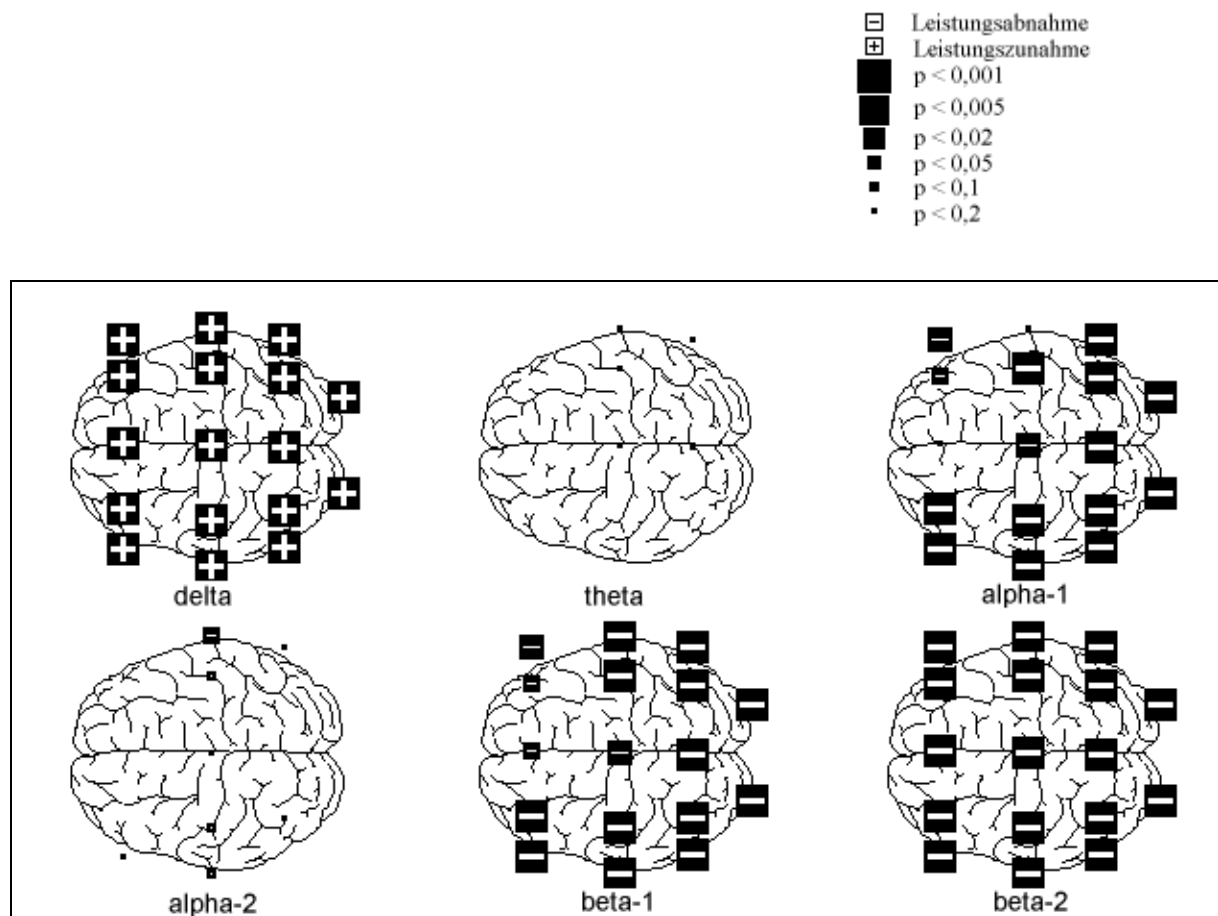
Statistische Auswertung der Topographie der zerebralen Leistungsänderung an den Einzelelektroden für jedes Frequenzband. Die absolute hirnelektrische Leistung jedes Ableitpunktes und jedes Frequenzbandes wurde für die 4. Minute nach Beginn der Medikamentenapplikation (9. Meßminute) mit der Referenzzeit mittels Vorzeichentest verglichen.

Die Frequenzbänder waren definiert als: delta (1,25 – 4,50 Hz), theta (4,75 – 6,75 Hz), alpha-1 (7,00 – 9,50 Hz), alpha-2 (9,75 – 12,50 Hz), beta-1 (12,75 – 18,50 Hz), beta-2 (18,75 – 35,00 Hz).

Legende des Signifikanzniveaus oberhalb der Abbildung.

In den folgenden Minuten kam es zu Leistungssuppressionen in den schnellen Frequenzbändern, wobei diese in den  $\alpha 1$ -,  $\beta 1$ - und  $\beta 2$ -Bändern nachweisbar waren. Diese Frequenzbänder wiesen signifikante Leistungsabfälle im Vergleich zur Referenzzeit über allen Elektroden auf (globaler Median in  $\alpha 1$  bei 45%,  $\beta 1$  bei 29% und  $\beta 2$  bei 42%). Der Anstieg im Delta-Band nahm weiterhin zu (die Leistung im globalen Median betrug 317% der Referenzzeit). Im Theta-Band traten keine signifikanten

Leistungsveränderungen auf. Es stellte sich ein steady-state ein. Es waren keine weiteren signifikanten Veränderungen der hirnelektrischen Aktivität zu verzeichnen. Das steady-state wird in Abbildung 3 dargestellt und durch die oben erwähnten Leistungsveränderungen charakterisiert.



**Abbildung 3:**

**Gruppe A: Topographische Statistik:**

**9. Minute der Einleitungsphase versus Referenzzeit**

Statistische Auswertung der Topographie der zerebralen Leistungsänderung an den Einzelelektroden für jedes Frequenzband. Die absolute hirnelektrische Leistung jedes Ableitpunktes und jedes Frequenzbandes wurde für die 9. Minute nach Beginn der Medikamentenapplikation (14. Meßminute) mit der Referenzzeit mittels Vorzeichentest verglichen. Die Frequenzbänder waren definiert als: delta (1,25 – 4,50 Hz), theta (4,75 – 6,75 Hz), alpha-1 (7,00 – 9,50 Hz), alpha-2 (9,75 – 12,50 Hz), beta-1 (12,75 – 18,50 Hz), beta-2 (18,75 – 35,00 Hz). Legende des Signifikanzniveaus oberhalb der Abbildung.

### Gruppe A

<b>delta</b>	2. Minute:	168%
	4. Minute:	224%
	9. Minute:	317%
<b>theta</b>	2. Minute:	122%
	4. Minute:	147%
	9. Minute:	107%
<b>alpha-1</b>	2. Minute:	104%
	4. Minute:	80%
	9. Minute:	45%
<b>alpha-2</b>	2. Minute:	107%
	4. Minute:	91%
	9. Minute:	52%
<b>beta-1</b>	2. Minute:	105%
	4. Minute:	59%
	9. Minute:	29%
<b>beta-2</b>	2. Minute:	100%
	4. Minute:	65%
	9. Minute:	42%

**Tabelle 3: Globaler Median in der Einleitungsphase und im steady-state (Wirkphase)**

„Globaler Median“ in der 2., 4. und 9. Minute nach Beginn der Anästhetikaapplikation in Relation zur Leistung der Referenzzeit (100%).

#### 5.1.2.2 Reaktionen auf verschiedene anästhesiologische Stimuli

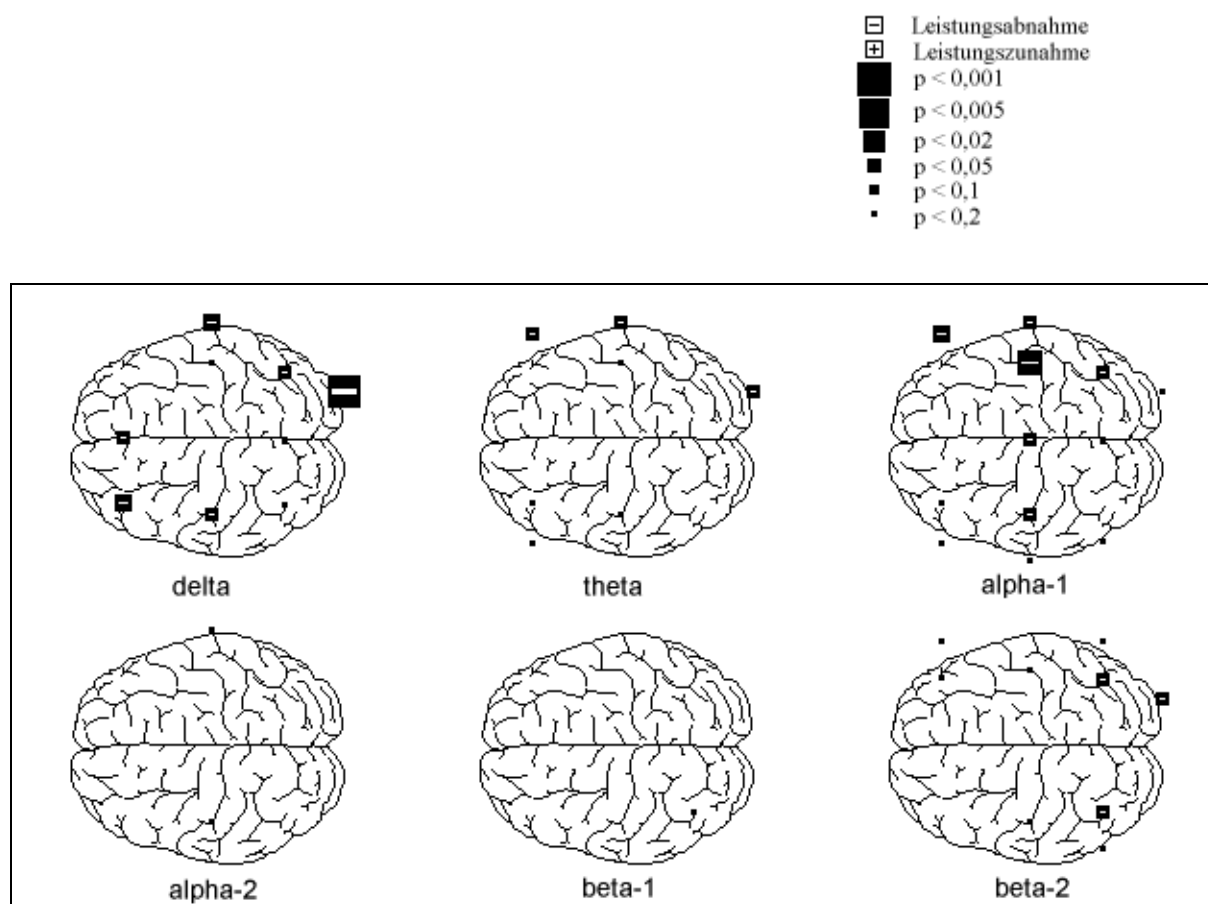
Unter anästhesiologischen Stimuli versteht man Maßnahmen am Patienten, die für eine Narkose notwendig sind, und die bei unzureichender Narkosetiefe bei den Patienten noch hämodynamische Reaktionen im Sinne von Aufwachreaktionen hervorrufen könnten. Hierzu zählen Intubation, Legen einer Magensonde und tiefes endotracheales Absaugen. Um einen

ausreichenden Überblick über die elektroenzephalographischen Auswirkungen dieser Stimuli erhalten zu können, wurde in der Auswertung neben der Minute vor gegen die Minute nach Stimulation, auch die folgenden vier Minuten beobachtet, um verzögerte Wirkungen noch erfassen zu können. Um Veränderungen zu einem Zeitpunkt nach Stimulus mit der Ausgangssituation, also dem Zeitpunkt vor dem Stimulus vergleichen zu können, wurden die jeweiligen Daten miteinander verglichen. Hierbei galt als „Referenz“ nun der Zeitpunkt vor Stimulus. Nur mit Hilfe dieser Methode kann man auch kleinere Veränderungen exakt darstellen. Die „Referenzzeit“ wird nun folgendermaßen definiert: jeweils der Minutenzeitraum vor dem Setzen des Stimulus entspricht der Referenzzeit des jeweiligen Betrachtungszeitraums.

#### 5.1.2.2.1 Intubation

In der 15. Meßminute erfolgte die orale Intubation. Der Betrachtungszeitraum umfaßt die 15. – 19. Meßminute.

Im Rahmen der Intubation kam es im Vergleich der 2. Minute nach Intubation mit der Minute vor Intubation (14.- 15.Meßminute) zu signifikanten Suppressionen im Delta-Frequenzband, welche besonders in den occipitalen Hirnabschnitten rechts nachweisbar waren. Über 2 von 17 Elektroden waren signifikante Leistungsabfälle (um bis zu 9%) zu erkennen. Ebenfalls zu Leistungsabfällen kam es im  $\alpha$ 1-Band, wobei jene vor allem temporal lokalisiert waren. Ein Leistungsabfall von bis zu 14% war nachweisbar.



**Abbildung 4:**

**Gruppe A: Topographische Statistik:**

**2. Minute nach Intubation versus Minute vor Intubation**

Statistische Auswertung der Topographie der zerebralen Leistungsänderung an den Einzelelektroden für jedes Frequenzband. Die absolute hirnelektrische Leistung jedes Ableitpunktes und jedes Frequenzbandes wurde für die 2. Minute nach Intubation mit der Minute vor Intubation (RefInt) mittels Vorzeichentest verglichen.

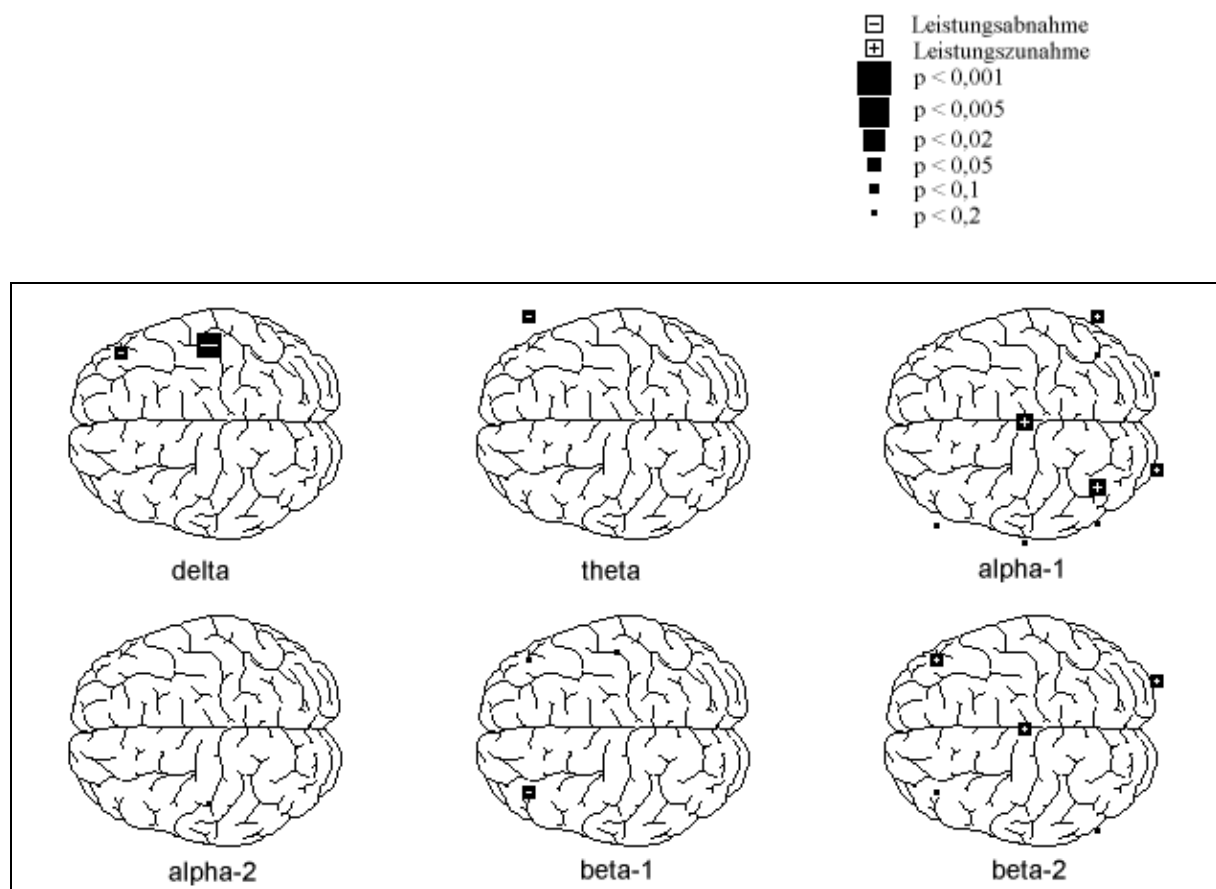
Die Frequenzbänder waren definiert als: delta (1,25 – 4,50 Hz), theta (4,75 – 6,75 Hz), alpha-1 (7,00 – 9,50 Hz), alpha-2 (9,75 – 12,50 Hz), beta-1 (12,75 – 18,50 Hz), beta-2 (18,75 – 35,00 Hz).

Legende des Signifikanzniveaus oberhalb der Abbildung.

**5.1.2.2.2 Magensonde**

Das Legen der Magensonde erfolgte in der 25. Meßminute. Zum Vergleich der Veränderungen im EEG wurde die neue Referenzzeit den elektroenzephalometrischen Daten der 24. – 25. Meßminute zugrunde gelegt. Bei der Verrechnung der Meßdaten vor und nach Stimulus konnten in den ersten zwei Meßminuten nach Stimulus keine signifikanten

Veränderungen aufgezeigt werden. Die in der 27. Meßminute (vgl. Abb.5) dargestellten Veränderungen an Einzelelektroden können aufgrund der topographischen Auswertung der Daten insgesamt nicht als signifikante Veränderungen gewertet werden.



**Abbildung 5:**

**Gruppe A: Topographische Statistik:**

**3. Minute nach dem Legen der Magensonde versus Minute vor Legen der Magensonde**

Statistische Auswertung der Topographie der zerebralen Leistungsänderung an den Einzelelektroden für jedes Frequenzband. Die absolute hirnelektrische Leistung jedes Ableitpunktes und jedes Frequenzbandes wurde für die 3. Minute nach dem Legen der Magensonde mit der Minute vor dem Legen der Magensonde (RefMS) mittels Vorzeichentest verglichen.

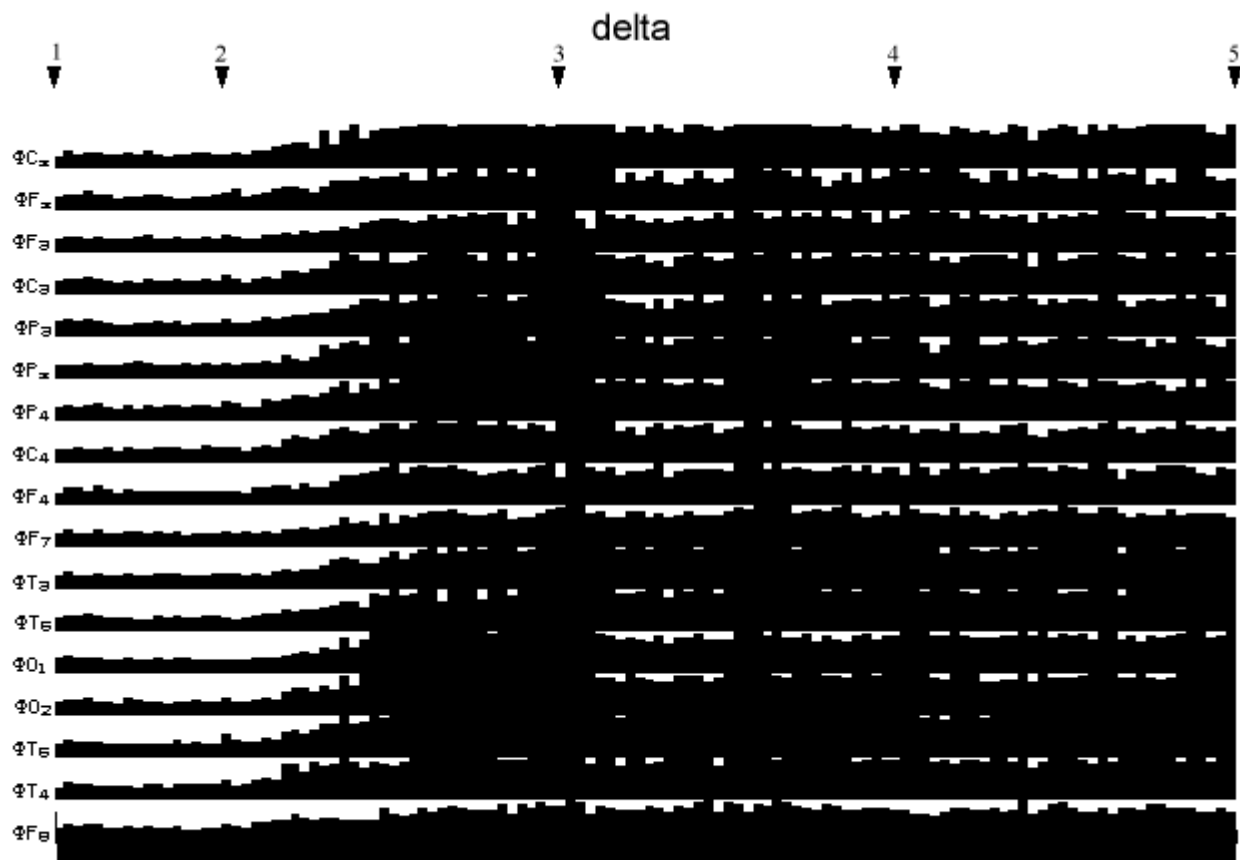
Die Frequenzbänder waren definiert als: delta (1,25 – 4,50 Hz), theta (4,75 – 6,75 Hz), alpha-1 (7,00 – 9,50 Hz), alpha-2 (9,75 – 12,50 Hz), beta-1 (12,75 – 18,50 Hz), beta-2 (18,75 – 35,00 Hz).  
Legende des Signifikanzniveaus oberhalb der Abbildung.

#### 5.1.2.2.3 Endotracheales Absaugen

Beim tiefen endotrachealen Absaugen in der 30. Meßminute konnten keine statistisch signifikanten Veränderungen der hirnelektrischen Leistung nachgewiesen werden.

#### 5.1.3 Topographische Zeitgänge

Unter dem Begriff „Topographische Zeitgänge“ versteht man die Darstellung von Leistungsveränderungen an den 17 Einzelelektroden über die Zeit im jeweiligen Frequenzband. Es folgen die einzelnen Frequenzbänder in Form von Zeit-Wirkungs-Diagrammen. Hierbei entspricht die x-Achse einer Zeitachse (0 bis 35 Minuten) gemessen über die Dauer der EEG-Ableitung. Der Zeitraum 0 - 05. Minute entspricht der Referenzzeit, die 15. Minute dem Intubationszeitpunkt, die 25. Meßminute dem Legen der Magensonde und die 30. Minute dem Zeitpunkt des tiefen endotrachealen Absaugens. Anhand von Zahlen wird die jeweilige Situation im Diagramm verdeutlicht. Die relative hirnelektrische Leistung (in %) im Vergleich zum Mittelwert der Leistung in der Referenzzeit (0 – 05. Minute) wird anhand der y-Achse dargestellt. Die Amplitude des gezeigten Bereichs auf der y-Achse entspricht einem Bereich zwischen 1% - 301% der Leistung im Vergleich zur Referenzzeit.



**Abbildung 6: Topographische Zeitgänge Gruppe A:  
Änderung der Leistung im Frequenzband delta**

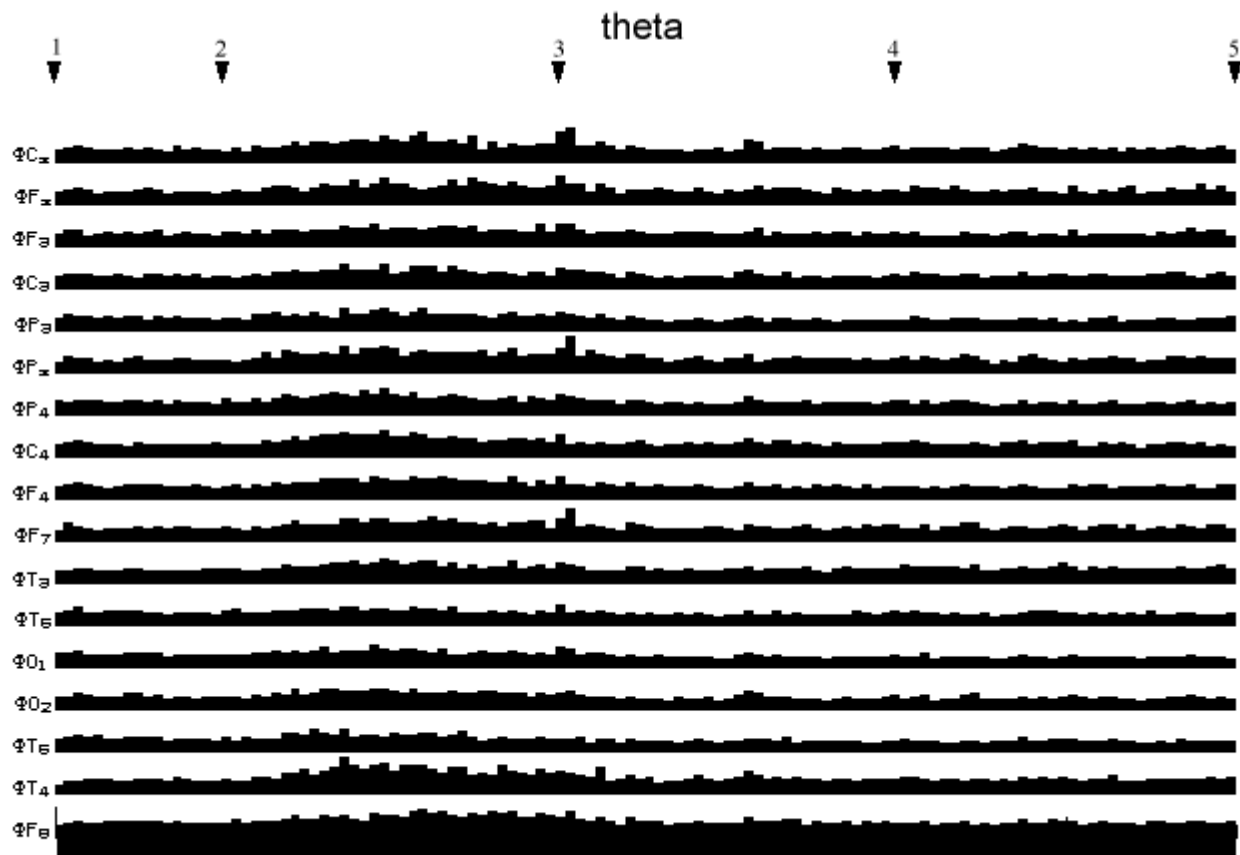
Änderung der Leistung an den 17 Einzelelektroden über die Zeit im Frequenzband delta in der Gruppe A.

x-Achse: Zeitachse von 0 (Beginn der Referenzzeit) bis 35 Minuten nach Beginn der EEG-Ableitung. Die Referenzzeit liegt in den Minute 0 – 5, der Intubationszeitpunkt bei 15 Minuten, der Zeitpunkt des Schmerzreizes „Magensonde“ bei 25 Minuten und der Zeitpunkt des endotrachealen Absaugens bei 30 Minuten.

y-Achse: relative hirnelektrische Leistung (%) im Frequenzband delta im Vergleich zum Mittelwert der Leistung in der Referenzzeit (100%), Höhe des dargestellten Bereichs auf der y-Achse: 1% - 301% der Leistung der Referenzzeit.

Zeitpunkte: 1 = Beginn Referenzzeit; 2 = Ende Referenzzeit und Starten der Medikamentenzufuhr; 3 = Intubation; 4 = Magensonde; 5 = Blasenkatheter





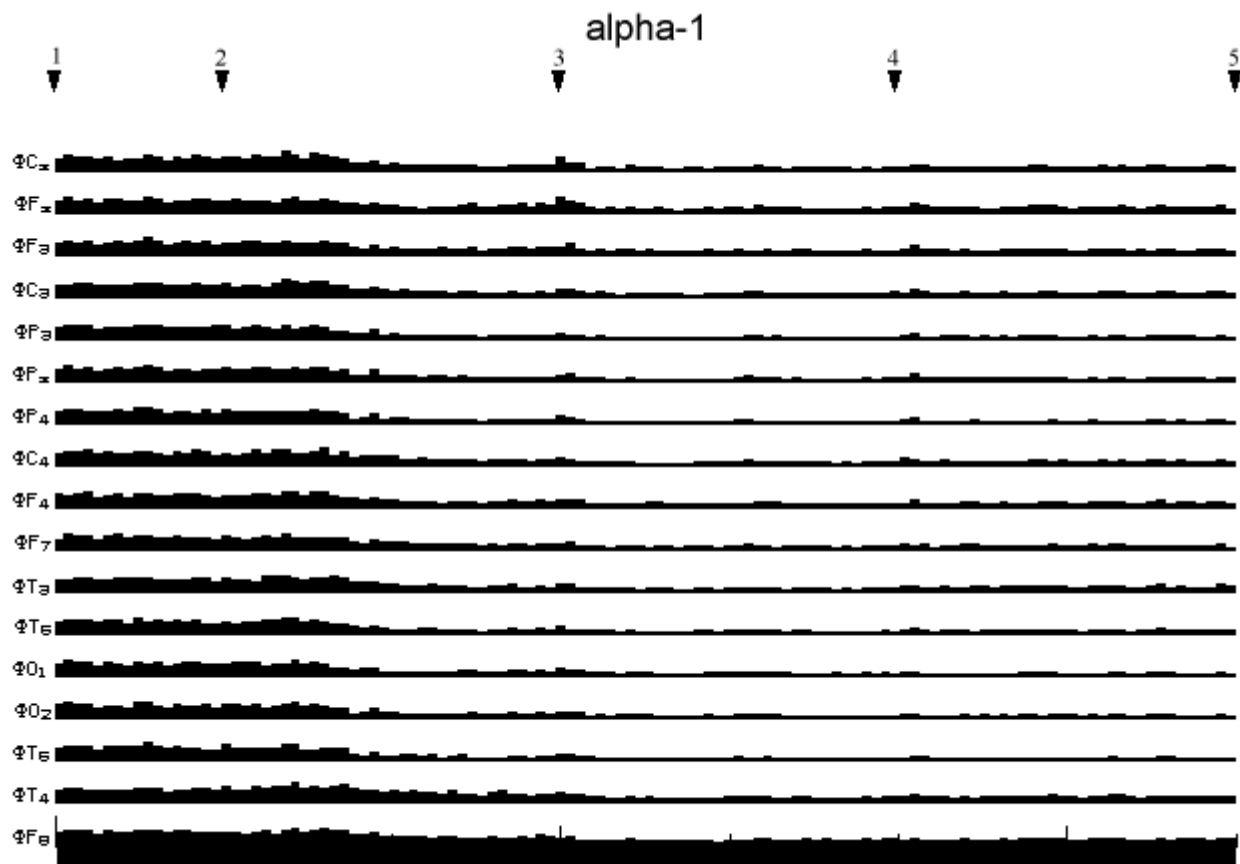
**Abbildung 7: Topographische Zeitgänge Gruppe A:  
Änderung der Leistung im Frequenzband theta**

Änderung der Leistung an den 17 Einzelelektroden über die Zeit im Frequenzband theta in der Gruppe A.

x-Achse: Zeitachse von 0 (Beginn der Referenzzeit) bis 35 Minuten nach Beginn der EEG-Ableitung. Die Referenzzeit liegt in den Minute 0 – 5, der Intubationszeitpunkt bei 15 Minuten, der Zeitpunkt des Schmerzreizes „Magensonde“ bei 25 Minuten und der Zeitpunkt des endotrachealen Absaugens bei 30 Minuten.

y-Achse: relative hirnelektrische Leistung (%) im Frequenzband theta im Vergleich zum Mittelwert der Leistung in der Referenzzeit (100%), Höhe des dargestellten Bereichs auf der y-Achse: 1% - 301% der Leistung der Referenzzeit.

Zeitpunkte: 1 = Beginn Referenzzeit; 2 = Ende Referenzzeit und Starten der Medikamentenzufuhr; 3 = Intubation; 4 = Magensonde; 5 = Blasenkatheter

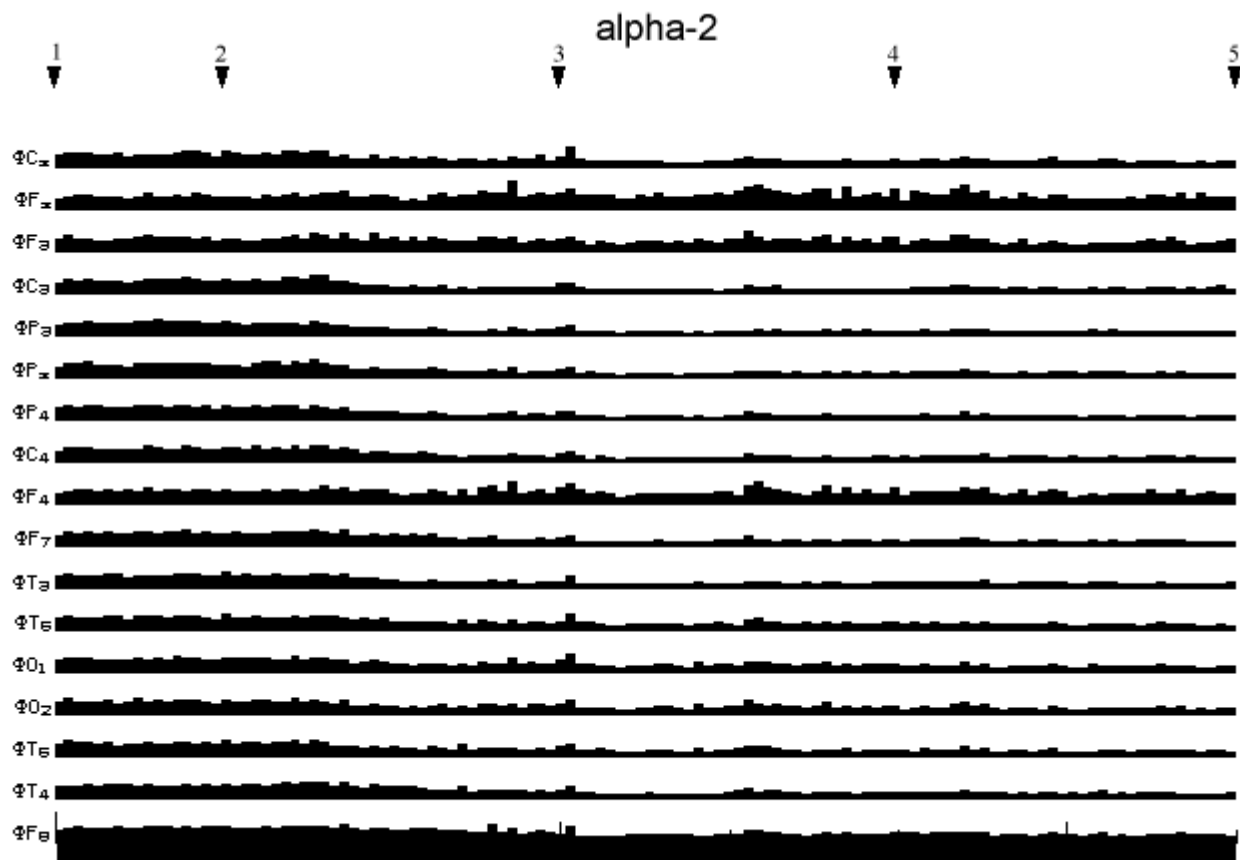


**Abbildung 8: Topographische Zeitgänge Gruppe A:  
Änderung der Leistung im Frequenzband alpha-1**

Änderung der Leistung an den 17 Einzelelektroden über die Zeit im Frequenzband alpha-1 in der Gruppe A.  
x-Achse: Zeitachse von 0 (Beginn der Referenzzeit) bis 35 Minuten nach Beginn der EEG-Ableitung. Die Referenzzeit liegt in den Minute 0 – 5, der Intubationszeitpunkt bei 15 Minuten, der Zeitpunkt des Schmerzreizes „Magensonde“ bei 25 Minuten und der Zeitpunkt des endotrachealen Absaugens bei 30 Minuten.

y-Achse: relative hirnelektrische Leistung (%) im Frequenzband alpha-1 im Vergleich zum Mittelwert der Leistung in der Referenzzeit (100%), Höhe des dargestellten Bereichs auf der y-Achse: 1% - 301% der Leistung der Referenzzeit.

Zeitpunkte: 1 = Beginn Referenzzeit; 2 = Ende Referenzzeit und Starten der Medikamentenzufuhr; 3 = Intubation; 4 = Magensonde; 5 = Blasenkatheter

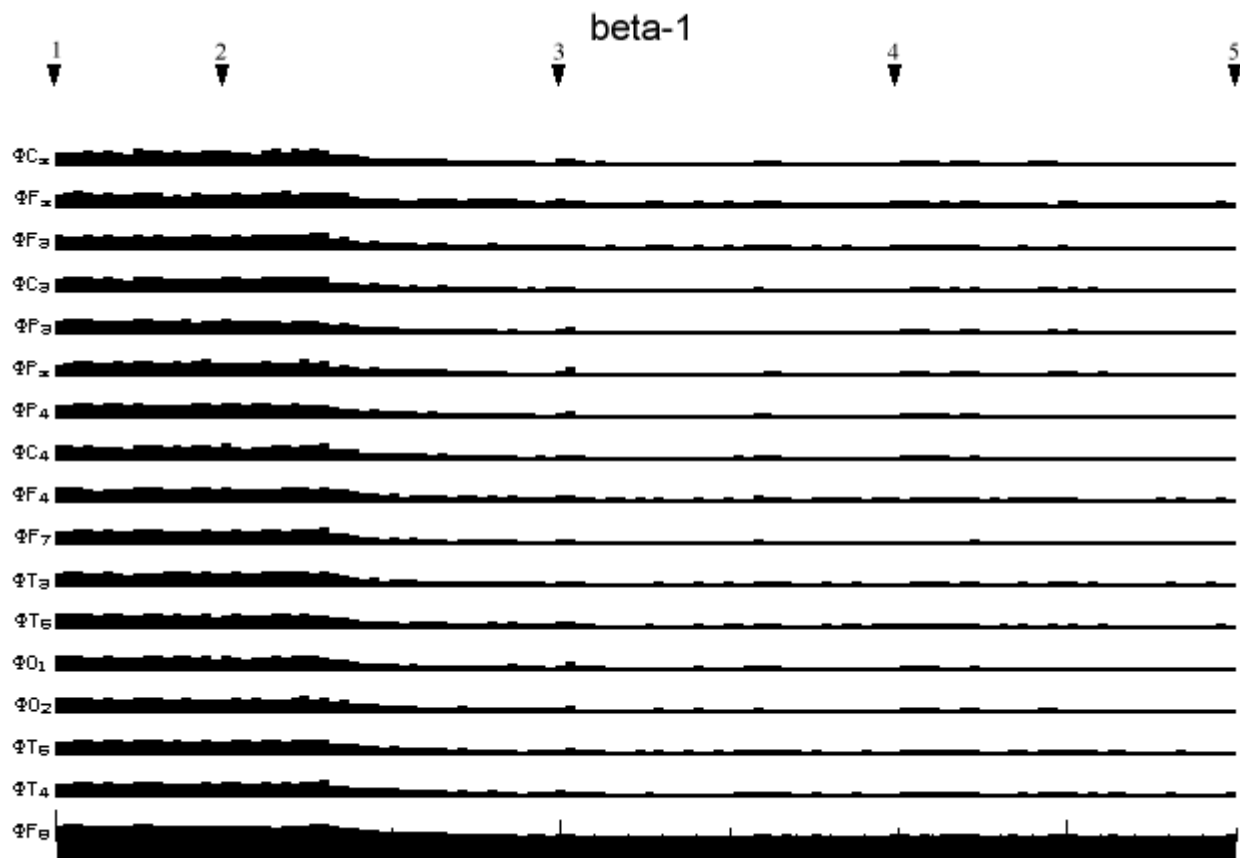


**Abbildung 9: Topographische Zeitgänge Gruppe A:  
Änderung der Leistung im Frequenzband alpha-2**

Änderung der Leistung an den 17 Einzelelektroden über die Zeit im Frequenzband alpha-2 in der Gruppe A.  
x-Achse: Zeitachse von 0 (Beginn der Referenzzeit) bis 35 Minuten nach Beginn der EEG-Ableitung. Die Referenzzeit liegt in den Minute 0 – 5, der Intubationszeitpunkt bei 15 Minuten, der Zeitpunkt des Schmerzreizes „Magensonde“ bei 25 Minuten und der Zeitpunkt des endotrachealen Absaugens bei 30 Minuten.

y-Achse: relative hirnelektrische Leistung (%) im Frequenzband alpha-2 im Vergleich zum Mittelwert der Leistung in der Referenzzeit (100%), Höhe des dargestellten Bereichs auf der y-Achse: 1% - 301% der Leistung der Referenzzeit.

Zeitpunkte: 1 = Beginn Referenzzeit; 2 = Ende Referenzzeit und Starten der Medikamentenzufuhr; 3 = Intubation; 4 = Magensonde; 5 = Blasenkatheter

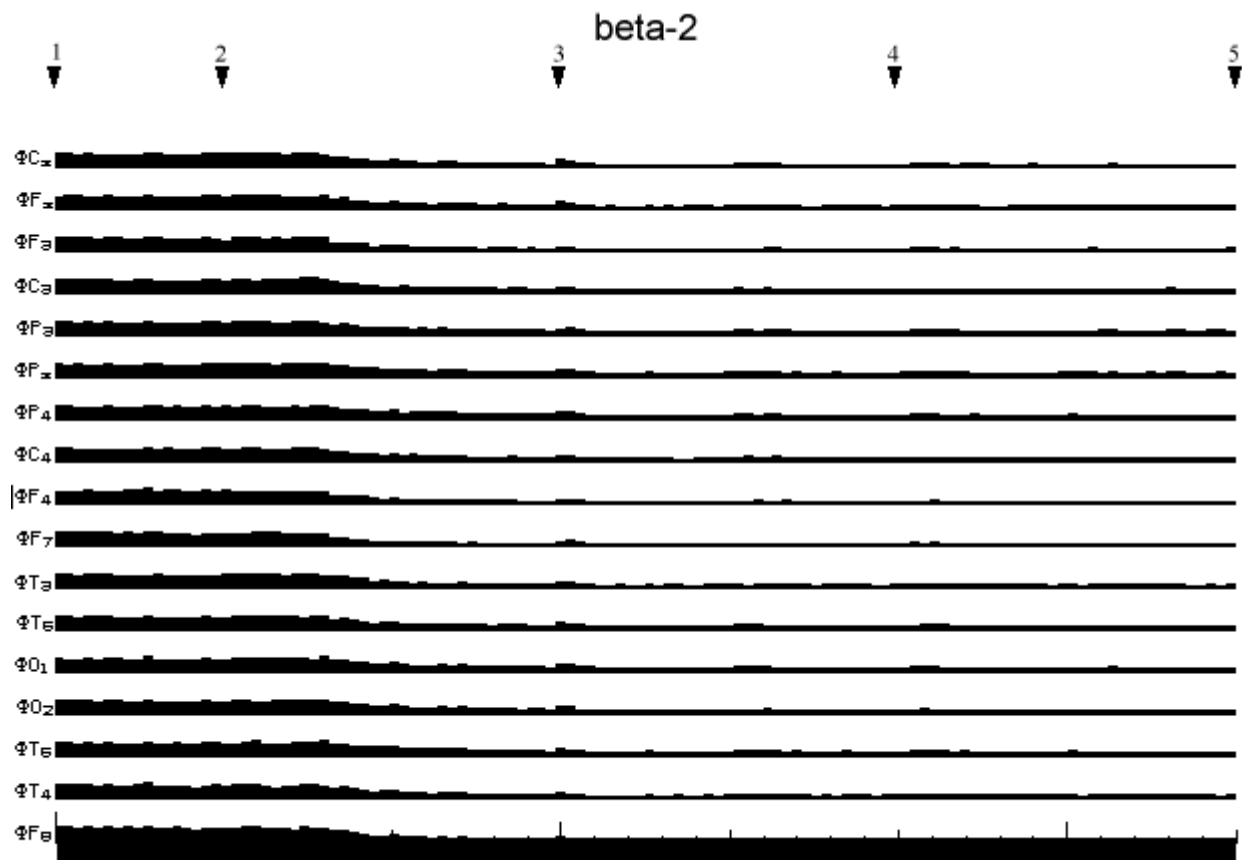


**Abbildung 10: Topographische Zeitgänge Gruppe A:  
Änderung der Leistung im Frequenzband beta-1**

Änderung der Leistung an den 17 Einzelelektroden über die Zeit im Frequenzband beta-1 in der Gruppe A.  
x-Achse: Zeitachse von 0 (Beginn der Referenzzeit) bis 35 Minuten nach Beginn der EEG-Ableitung. Die Referenzzeit liegt in den Minute 0 – 5, der Intubationszeitpunkt bei 15 Minuten, der Zeitpunkt des Schmerzreizes „Magensonde“ bei 25 Minuten und der Zeitpunkt des endotrachealen Absaugens bei 30 Minuten.

y-Achse: relative hirnelektrische Leistung (%) im Frequenzband beta-1 im Vergleich zum Mittelwert der Leistung in der Referenzzeit (100%), Höhe des dargestellten Bereichs auf der y-Achse: 1% - 301% der Leistung der Referenzzeit.

Zeitpunkte: 1 = Beginn Referenzzeit; 2 = Ende Referenzzeit und Starten der Medikamentenzufuhr; 3 = Intubation; 4 = Magensonde; 5 = Blasenkatheter



**Abbildung 11: Topographische Zeitgänge Gruppe A:  
Änderung der Leistung im Frequenzband beta-2**

Änderung der Leistung an den 17 Einzelelektroden über die Zeit im Frequenzband beta-2 in der Gruppe A.  
x-Achse: Zeitachse von 0 (Beginn der Referenzzeit) bis 35 Minuten nach Beginn der EEG-Ableitung. Die Referenzzeit liegt in den Minute 0 – 5, der Intubationszeitpunkt bei 15 Minuten, der Zeitpunkt des Schmerzreizes „Magensonde“ bei 25 Minuten und der Zeitpunkt des endotrachealen Absaugens bei 30 Minuten.

y-Achse: relative hirnelektrische Leistung (%) im Frequenzband beta-2 im Vergleich zum Mittelwert der Leistung in der Referenzzeit (100%), Höhe des dargestellten Bereichs auf der y-Achse: 1% - 301% der Leistung der Referenzzeit.

Zeitpunkte: 1 = Beginn Referenzzeit; 2 = Ende Referenzzeit und Starten der Medikamentenzufuhr; 3 = Intubation; 4 = Magensonde; 5 = Blasenkatheter

### 5.1.3.1 Zeitgänge im Vergleich

Im Vergleich der einzelnen Zeitgänge stellt die x-Achse den zeitlichen Verlauf (0. - 35. Meßminute) dar. Die ersten 5 Minuten entsprechen der Referenzzeit. Anschließend begann die Zufuhr der Medikamente mittels Perfusor und gemäß Verlaufsprotokoll das Setzen der anästhesiologischen Stimuli. Die y-Achse stellt die einzelnen Frequenzbänder farblich dar.

Gemäß der farblichen Charakterisierung entspricht:

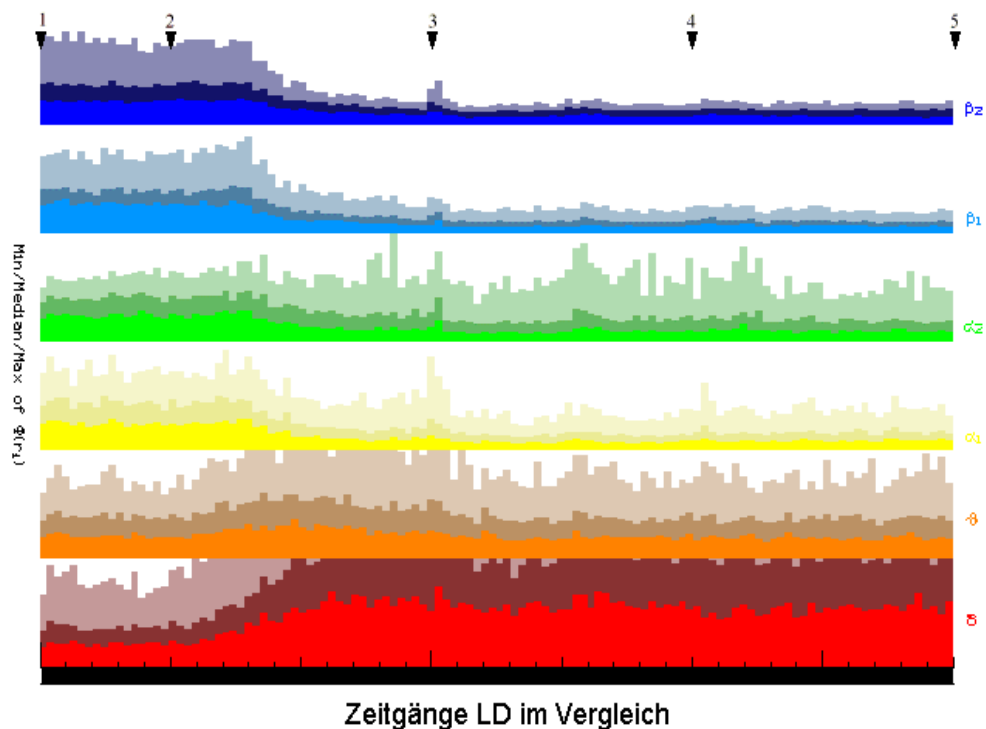
delta	==>	rot
theta	==>	orange
alpha-1	==>	gelb
alpha-2	==>	grün
beta-1	==>	hellblau
beta-2	==>	dunkelblau

Dargestellt wurden innerhalb eines Frequenzbandes mittels farblicher Nuancen das Minimum, der Median und das Maximum

Die Amplituden der einzelnen Frequenzbänder zeigen die Leistung im jeweiligen Frequenzband an.

Nach 5-minütiger Referenzzeit und Starten der Medikamentenzufuhr wurden in den niederfrequenten Bändern (theta und delta) deutliche Leistungsanstiege erkannt, während in den Bändern  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta_1$  und  $\beta_2$  Leistungsreduktionen nachweisbar waren. In der 14. - 15. Minute wurde die Hauptwirkung erzielt, dieser Zeitpunkt entspricht nach unserer Definition dem „steady-state“. Im weiteren zeitlichen Verlauf lassen sich in der 15. und 25. Meßminute Peaks in den schnellen Frequenzbändern ausmachen. Zum Zeitpunkt der Intubation waren über allen schnellen Frequenzbändern Leistungsanstiege zu erkennen, das Legen der Magensonde führte bevorzugt

in den  $\alpha$ -Frequenzen zu Leistungsanstiegen. In den  $\beta$ -Bändern wurden im Zeitgang keine weiteren Peaks verzeichnet. Veränderungen in den langsamen Frequenzbändern (theta- und delta) waren aufgrund von Überlagerungen (Superpositionen) in der graphischen Darstellung nicht auszumachen (vgl. Abb.12).



**Abbildung 12: Gruppe A: Zeitgänge im Vergleich:  
Globaler Median, Minimum und Maximum**

Verlauf des globalen Minimum, Median und Maximum in der Gruppe A über die Zeit.

x-Achse: Zeitachse von 0 (Beginn der Referenzzeit) bis 35 Minuten nach Beginn der EEG-Ableitung. Die Referenzzeit liegt in den Minuten 0 – 5, der Intubationszeitpunkt bei 15 Minuten, der Zeitpunkt des Schmerzreizes „Magensonde“ bei 25 Minuten und der Zeitpunkt des endotrachealen Absaugens bei 30 Minuten.

y-Achse: Hirnelektrische Leistung ( $\mu\text{V}^2/\text{Hz}$ ), Höhe des dargestellten Bereichs auf der y-Achse 0,01-3,51  $\mu\text{V}^2/\text{Hz}$ . Die Frequenzbänder sind farblich codiert: delta (rot: 1,25 – 4,50 Hz), theta (orange: 4,75 – 6,75 Hz), alpha-1 (gelb: 7,00 – 9,5 Hz), alpha-2 (grün: 9,75 – 12,50 Hz), beta-1 (hellblau: 12,75 – 18,50 Hz), beta-2 (dunkelblau: 18,75 – 35,00 Hz). Innerhalb der Frequenzbänder sind das globale Minimum mit der dunkelsten, der globale Median mit der mittleren und das globale Maximum mit der hellsten Schattierung der Frequenzbandfarben dargestellt. Die Leistung in den Frequenzbändern theta und delta überschreiten im „globalen Maximum und Median“ zeitweise den Darstellungsbereich ( $>3,51\mu\text{V}^2/\text{Hz}$ ). Zeitpunkte: 1 = Beginn Referenzzeit; 2 = Ende Referenzzeit und Starten der Medikamentenzufuhr; 3 = Intubation; 4 = Magensonde; 5 = Blasenkatheter



#### 5.1.4 Auswertung hämodynamischer Parameter

Zur Auswertung der hämodynamischen Parameter wurden die im Verlaufsprotokoll aufgeführten Werte herangezogen. Die einzelnen Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichungen, der Median, das Minimum und das Maximum sind im Tabellenanhang aufgeführt.

##### 5.1.4.1 Hämodynamische Diagramme

Es werden die einzelnen Parameter im zeitlichen Verlauf dargestellt. Die x-Achse stellt die Zeitachse dar, wobei der zeitliche Rahmen die gesamte EEG-Ableitung umfaßt. Hierbei wurden ebenfalls zu festgelegten Zeitpunkten die entsprechenden Daten aufgenommen. Die Skalierung der y-Achse beinhaltet die jeweiligen mittleren Blutdruckwerte (mmHg) bzw. die Herzfrequenz ( $\text{min}^{-1}$ ). Dargestellt sind die Mittelwerte mit deren Standardabweichungen (als senkrechte Linien gekennzeichnet). Die statistische Signifikanz wird durch einen Stern (\*) dargestellt (vgl. Abb.13 - 17).

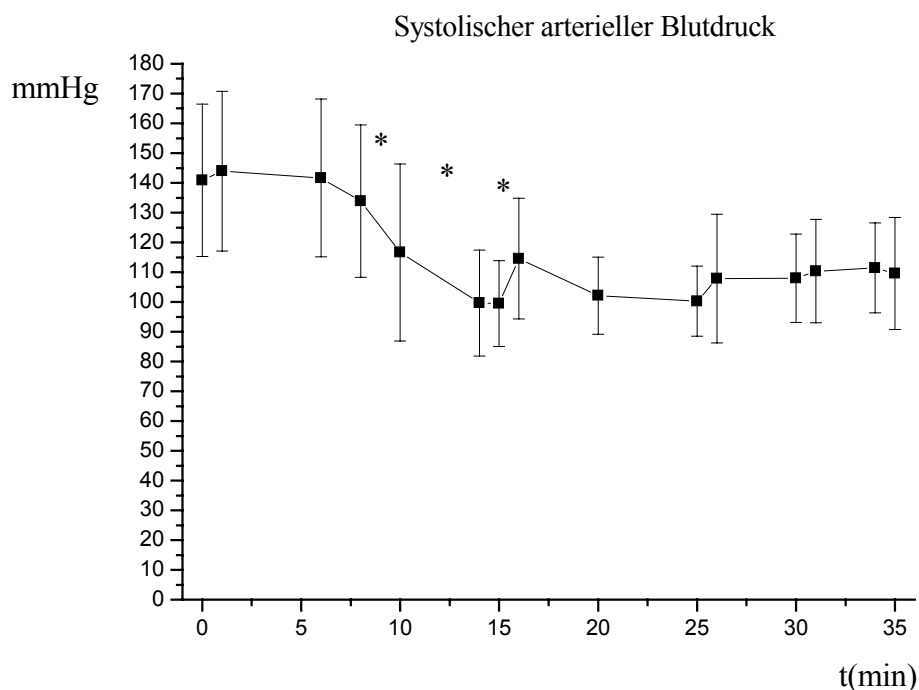
##### 5.1.4.2 Veränderungen der Parameter während der Untersuchung

Zur Ansicht vgl. Abbildungen 13-17.

###### 5.1.4.2.1 Systolischer arterieller Blutdruck (SAP)

Der systolische Blutdruck blieb während der Referenzzeit konstant bei 140 mmHg und fiel nach Infusionsbeginn (5. Messminute) signifikant auf 116 mmHg (13,2%) in der 10. Minute und bis auf 99 mmHg (14,6%) in der

Intubationsminute ab. Zum Zeitpunkt nach Intubation kam es zu einem signifikanten Anstieg auf 115 mmHg ( $p < 0,05$ ). Dies entsprach einem Anstieg um 13,20% im Vergleich zum Zeitpunkt vor Intubation. Daraufhin kam es zu einem nichtsignifikanten Abfall des systolischen Blutdrucks auf 102 mmHg und lag bis zum Ende der EEG-Ableitung bei 110 mmHg.



**Abbildung 13: Gruppe A:**

**Änderung der hämodynamischen Parameter während der Narkoseeinleitung**

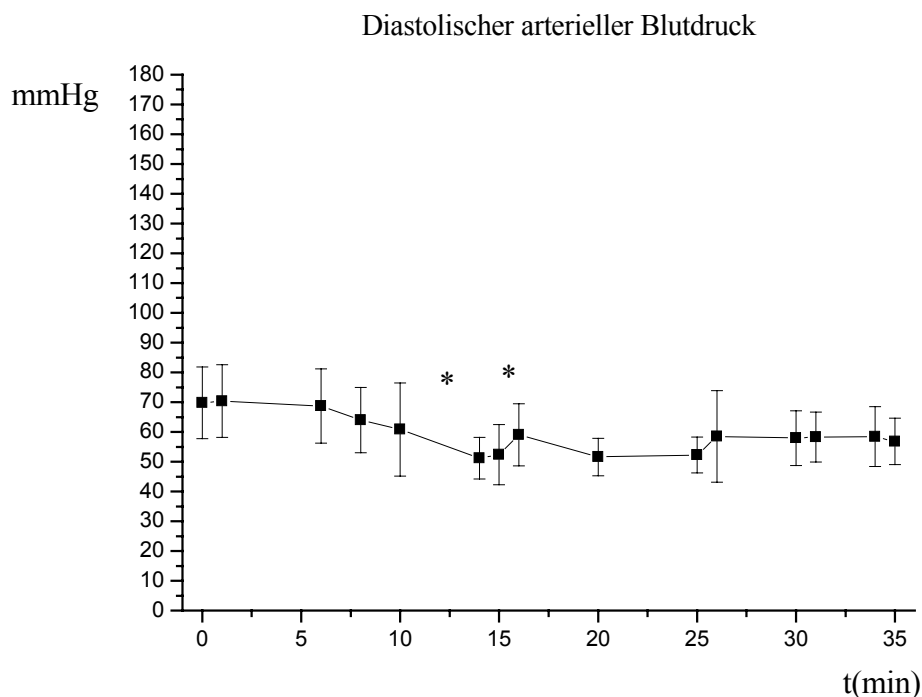
x-Achse: Zeitachse von 0 (Beginn der Referenzzeit) bis 35 Minuten nach Beginn der EEG-Ableitung. Die Referenzzeit liegt in den Minuten 0 – 5, der Intubationszeitpunkt bei 15 Minuten, der Zeitpunkt des Schmerzreizes „Magensonde“ bei 25 und der Zeitpunkt des endotrachealen Absaugens bei 30 Minuten.

y-Achse: Mittelwerte der Patientengruppe für den systolischen arteriellen Blutdruck.

\* =  $p < 0,05$  der aufeinanderfolgenden Zeitpunkte.

#### 5.1.4.2.2 Diastolischer Arterieller Blutdruck (DAP)

Die diastolischen Blutdruckwerte blieben während der Referenzzeitableitung konstant bei 70 mmHg. Nach Starten der Medikamentenzufuhr kam es bis zur 15. Meßminute zu einem signifikanten RR-Abfall im Mittel auf 52 mmHg. Dies entsprach einem Abfall um 23,82% im Vergleich zur Referenzzeit. Eine Minute nach Intubation kam es zu einem signifikanten Anstieg des mittleren diastolischen Blutdrucks auf 59 mmHg. Im Vergleich zum Zeitpunkt vor Intubation war dies ein Anstieg um 11,32% ( $p < 0,05$ ). Eine Rückkehr zu dem Ausgangswert vor Intubation erfolgte in der darauffolgenden Minute. Zum Ende der EEG-Ableitung wurde ein Wert von 58 mmHg erreicht (vgl. Abbildung 14).



**Abbildung 14: Gruppe A:**

**Änderung der hämodynamischen Parameter während der Narkoseeinleitung**

x-Achse: Zeitachse von 0 (Beginn der Referenzzeit) bis 35 Minuten nach Beginn der EEG-Ableitung. Die Referenzzeit liegt in den Minuten 0 – 5, der Intubationszeitpunkt bei 15 Minuten, der Zeitpunkt des Schmerzreizes „Magensonde“ bei 25 und der Zeitpunkt des endotrachealen Absaugens bei 30 Minuten.

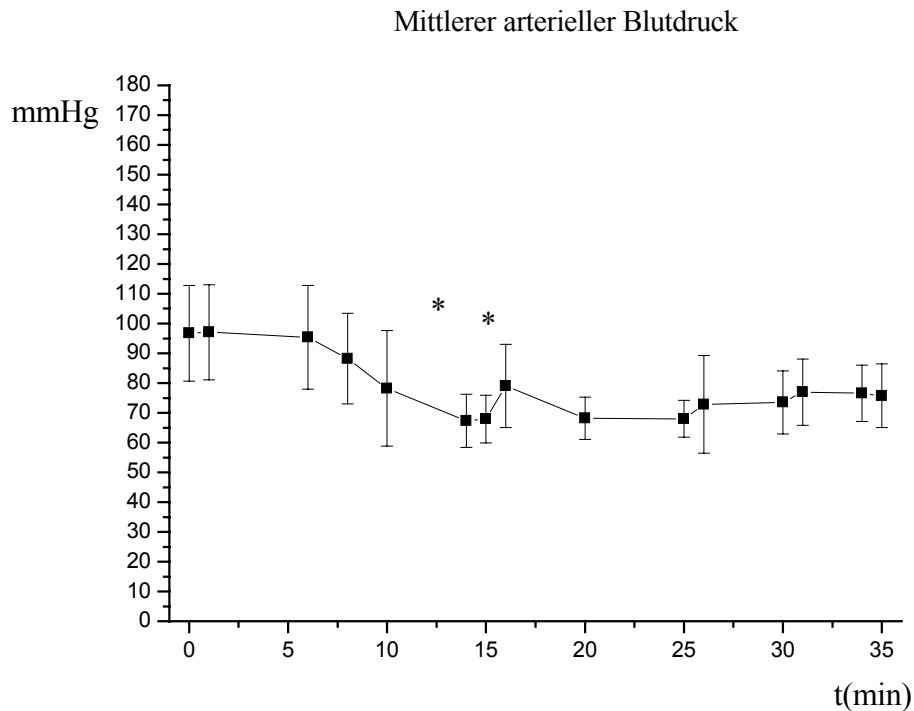
y-Achse: Mittelwerte der Patientengruppe für den diastolischen arteriellen Blutdruck.

\* =  $p < 0,05$  der aufeinanderfolgenden Zeitpunkte

#### 5.1.4.2.3 Mittlerer Arterieller Blutdruck (MAP)

Nach konstanten Blutdruckverhältnissen während der Referenzzeit (97 mmHg) kam es nach Medikamentenzufuhr zu einem signifikanten Abfall um 28,77% auf 67 mmHg zum Zeitpunkt vor Intubation. Nach Intubation stieg der MAP signifikant auf 79 mmHg an ( $p < 0,05$ ). Dies entsprach einem Anstieg um 14% im Vergleich zum Zeitpunkt vor Intubation. In der darauffolgenden Minute fiel der MAP wieder auf 69 mmHg ab. Die weiteren anästhesiologischen Maßnahmen verursachten keine statistisch

signifikanten Veränderungen des mittleren arteriellen Blutdrucks (vgl. Abb.15).



**Abbildung 15: Gruppe A:**

**Änderung der hämodynamischen Parameter während der Narkoseeinleitung**

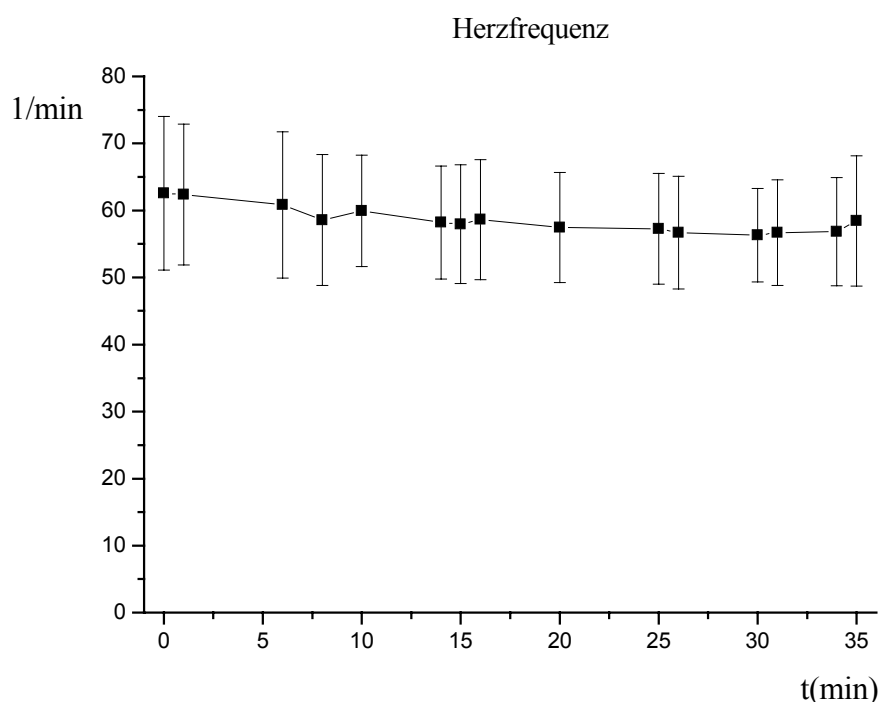
x-Achse: Zeitachse von 0 (Beginn der Referenzzeit) bis 35 Minuten nach Beginn der EEG-Ableitung. Die Referenzzeit liegt in den Minuten 0 – 5, der Intubationszeitpunkt bei 15 Minuten, der Zeitpunkt des Schmerzreizes „Magensonde“ bei 25 und der Zeitpunkt des endotrachealen Absaugens bei 30 Minuten.

y-Achse: Mittelwerte der Patientengruppe für den mittleren arteriellen Blutdruck.

\* =  $p < 0,05$  der aufeinanderfolgenden Zeitpunkte

#### 5.1.4.2.4 Herzfrequenz (HF)

Die Herzfrequenz blieb im Laufe der Referenzzeit konstant bei 62 mmHg und fiel dann auf 57 mmHg ab. Während der anästhesiologischen Stimuli kam es zu keinen signifikanten Veränderungen (vgl. Abbildung 16).



**Abbildung 16: Gruppe A:**

**Änderung der hämodynamischen Parameter während der Narkoseeinleitung**

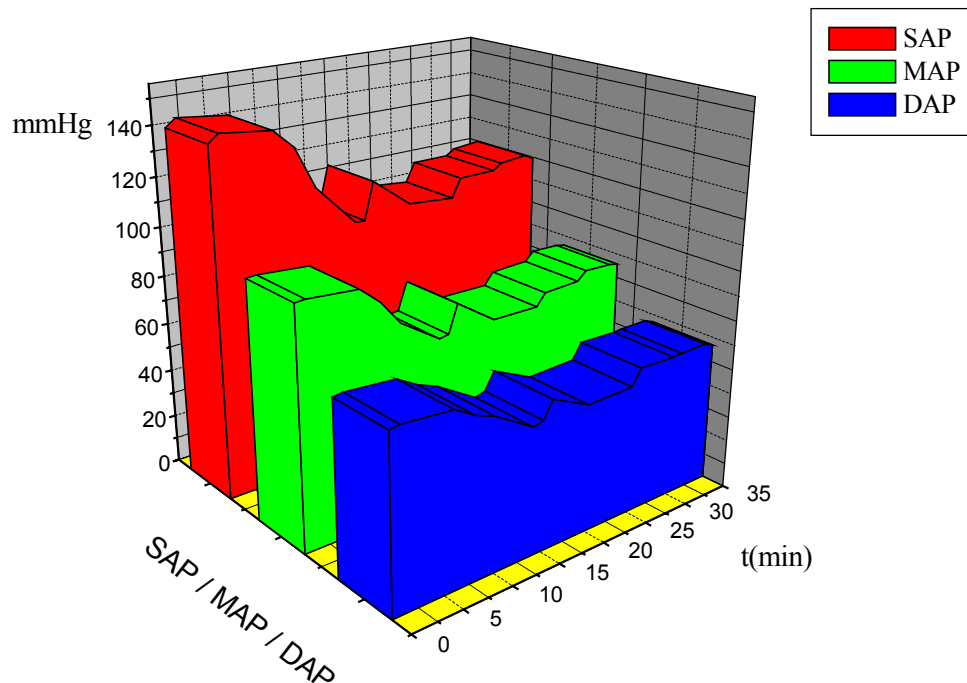
x-Achse: Zeitachse von 0 (Beginn der Referenzzeit) bis 35 Minuten nach Beginn der EEG-Ableitung. Die Referenzzeit liegt in den Minuten 0 – 5, der Intubationszeitpunkt bei 15 Minuten, der Zeitpunkt des Schmerzreizes „Magensonde“ bei 25 und der Zeitpunkt des endotrachealen Absaugens bei 30 Minuten.

y-Achse: Mittelwerte der Patientengruppe für die Herzfrequenz.

\* =  $p < 0,05$  der aufeinanderfolgenden Zeitpunkte.

#### 5.1.4.3 Vergleich der einzelnen Blutdruckverläufe

Ein Vergleich der einzelnen Verläufe der jeweiligen mittleren Blutdruckwerte wurde in nachfolgender Abbildung (Abb.17) dargestellt. Hierbei stellt die x-Achse den zeitlichen Verlauf mit Darstellung der Meßzeitpunkte dar, während die y-Achse die Blutdruckwerte in mmHg angibt. Die dritte Achse dieses Diagramms bilden die einzelnen Parameter (SAP, MAP und DAP). Standardabweichungen sind in diesem Diagramm nicht dargestellt (vgl. Abbildungen 13-17).



**Abbildung 17: Gruppe A:**

**Änderung der hämodynamischen Parameter im Vergleich**

x-Achse: Zeitachse von 0 (Beginn der Referenzzeit) bis 35 Minuten nach Beginn der EEG-Ableitung. Die Referenzzeit liegt in den Minuten 0 – 5, der Intubationszeitpunkt bei 15 Minuten, der Zeitpunkt des Schmerzreizes „Magensonde“ bei 25 und der Zeitpunkt des endotrachealen Absaugens bei 30 Minuten.

y-Achse: Mittelwerte der Patientengruppe für die Blutdruckwerte (SAP, MAP, DAP).

z-Achse: farbliche Codierung der einzelnen Parameter (SAP = rot, MAP = grün, DAP = gelb). Der Verlauf der Herzfrequenz wurde in der Abbildung nicht dargestellt.

Abbildung 17 zeigt deutlich den simultanen Verlauf mit konstanten Verhältnissen während der Referenzzeit, Amplitudenabfall nach Infundierungsbeginn und einem Peak nach Intubation mit darauffolgendem Blutdruckabfall und einem Erreichen der Werte vor Intubation.

## 5.2 Gruppe B

### 5.2.1 Statistik und Patientenkollektiv

Die Einschluß-, Ausschluß- und Abbruchkriterien entsprechen jenen der Gruppe A. Die biometrischen Daten beider Gruppen waren vergleichbar. In der Gruppe B lag das mittlere Alter bei  $62,1 \pm 8,9$  Jahren, während die Patienten durchschnittlich  $76 \pm 10,2$  kg wogen. Die Größe lag im Mittel bei  $1,69 \pm 0,07$  m.

	Mittelwert $\pm$ Standardabweichung	Median	Minimum	Maximum
Alter (Jahre)	$62,04 \pm 8,9$	62	42	82
Größe (m)	$1,69 \pm 0,07$	1,68	1,59	1,85
Gewicht (kg)	$76 \pm 10,22$	75	61	97

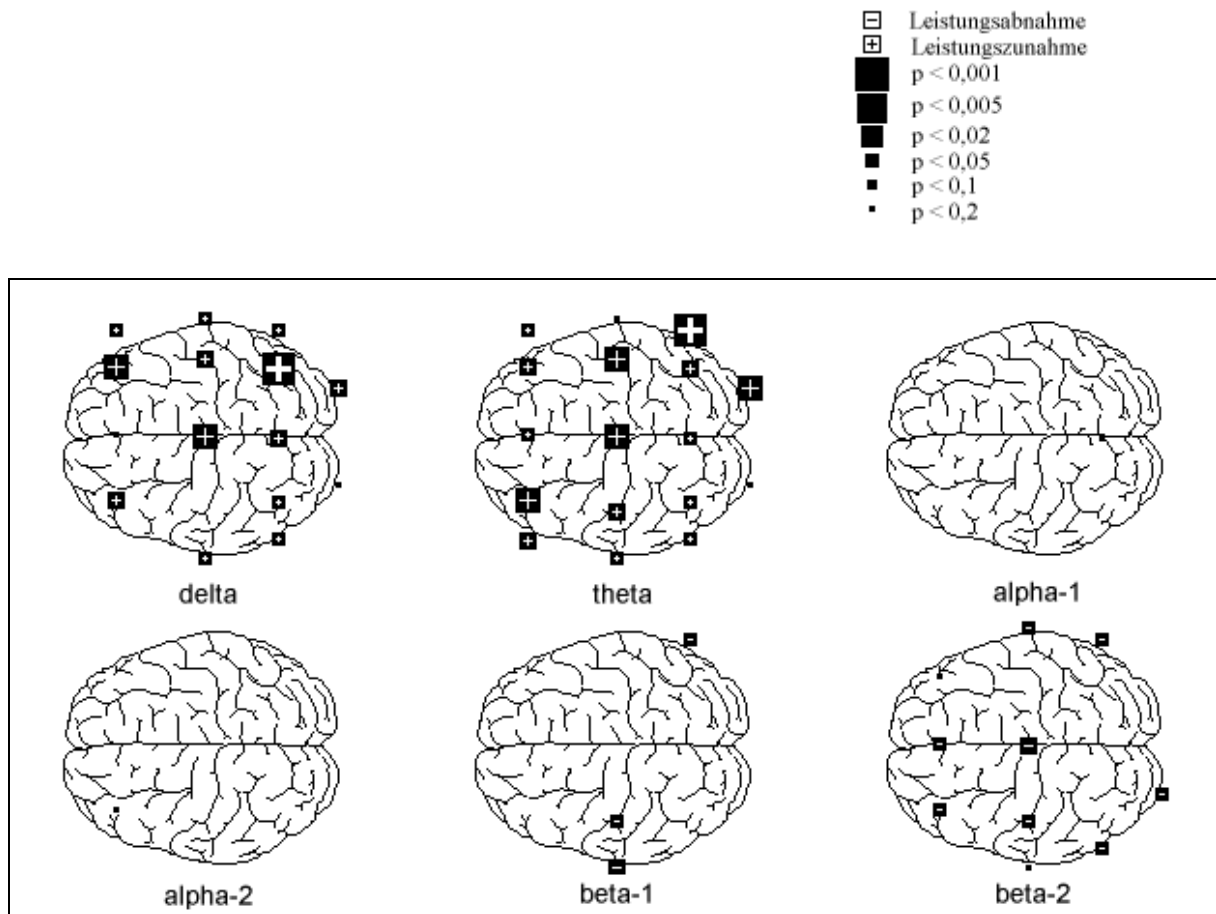
**Tabelle 4: Demographische Daten Gruppe B**



## 5.2.2 Elektroenzephalographische Veränderungen während der Untersuchung

### 5.2.2.1 Veränderungen bis zum steady-state

Entsprechend dem Verlaufsprotokoll wurden die ersten fünf Minuten der EEG-Messung als Referenz gewertet und anschließend die Medikamenteninfusion (Remifentanyl und Midazolam) mittels Perfusor gestartet. Erste signifikante Veränderungen traten bereits in der 7. Meßminute auf. Hierbei liessen sich Leistungsanstiege in den langsamen Frequenzbändern (delta und theta) erkennen. Diese traten in beiden Hemisphären mit leichter Dominanz der rechten Hirnhälfte auf. Die hirnelektrische Leistung im Deltaband stieg im globalen Median auf 149% der Referenzzeit an, während jene bei Theta einen Leistungsanstieg auf 178% erreichte. Hinzu kamen nicht-signifikante Veränderungen, die sich im  $\beta$ 1- Frequenzband manifestierten. Dies waren suppressorische Veränderungen und ließen sich links-temporal über einer Elektrode lokalisieren. Leistungsabfälle im global Median auf 80% traten in  $\beta$ 2 auf.

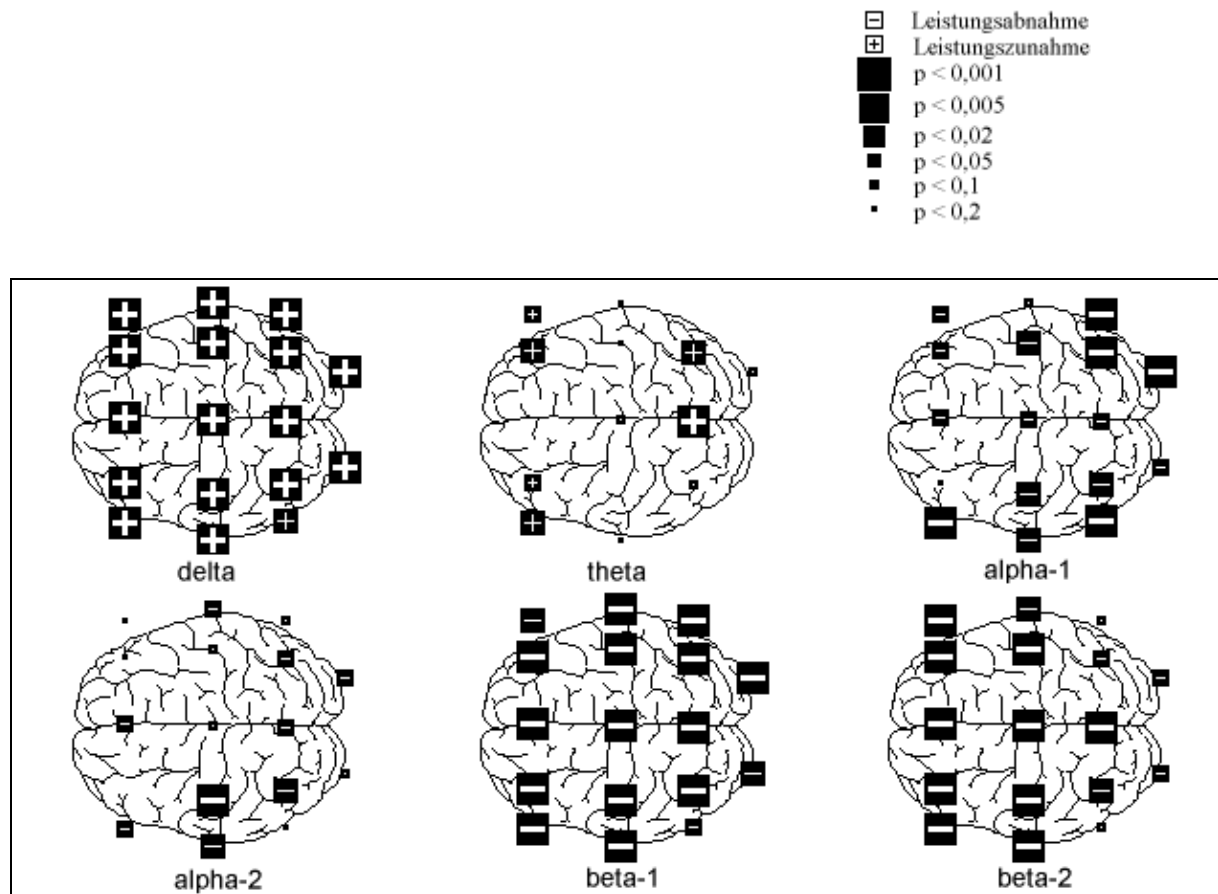
**Abbildung 18:****Gruppe B: Topographische Statistik:****2. Minute der Einleitungsphase versus Referenzzeit**

Statistische Auswertung der Topographie der zerebralen Leistungsänderung an den Einzelelektroden für jedes Frequenzband. Die absolute hirnelektrische Leistung jedes Ableitpunktes und jedes Frequenzbandes wurde für die 2. Minute nach Beginn der Medikamentenapplikation (7. Meßminute) mit der Referenzzeit mittels Vorzeichentest verglichen.

Die Frequenzbänder waren definiert als: delta (1,25 – 4,50 Hz), theta (4,75 – 6,75 Hz), alpha-1 (7,00 – 9,50 Hz), alpha-2 (9,75 – 12,50 Hz), beta-1 (12,75 – 18,50 Hz), beta-2 (18,75 – 35,00 Hz).

Legende des Signifikanzniveaus oberhalb der Abbildung.

In den nächsten Minuten kam es zu signifikanten Leistungsanstiegen im Delta-Frequenzband über allen Hirnabschnitten. Die globale Leistung im Frequenzband Delta stieg auf 395% der Referenzzeit an. Im Bereich des Theta-Bandes war der Anstieg quantitativ geringer ausgeprägt. Hier waren über 6 der 17 Elektroden signifikante Leistungsanstiege im Bereich der frontalen und occipitalen Hirnabschnitten nachweisbar. Bei  $p < 0,05$  traten Leistungsanstiege bis 236% auf. Im Gegensatz zur 7. - 8. Meßminute waren signifikante Suppressionen auch in den  $\alpha$ -Frequenzen zu verzeichnen, wobei die Suppressionen der  $\alpha 1$ -Frequenz ausgeprägter waren, als jene des  $\alpha 2$ -Frequenzbandes. Lokalisiert waren diese Suppressionen wiederum über allen Hirnbereichen. Im  $\alpha 1$ -Frequenzband konnte man über 15 der 17 Elektroden signifikante Leistungsabfälle um 26% erkennen, während im  $\alpha 2$ -Frequenzband 9 der 17 Elektroden signifikante Suppressionen ( $p < 0,05$ ) nachweisbar waren (um bis zu 29% im Vergleich zur Referenzzeit). Die ausgeprägten signifikanten Suppressionen der schnellen  $\beta$ -Bänder ließen sich deutlich aufzeigen. Im  $\beta 1$ -Frequenzband konnten diese Leistungsabfälle (-28%) über allen Elektroden dargestellt werden, wohingegen im  $\beta 2$ -Frequenzband eine Dominanz in den fronto-parietalen Hirnabschnitten erkennbar war. Über 15 der 17 vorhandenen Elektroden waren signifikante Suppressionen vorhanden. Leistungsabfälle um 11% waren darstellbar.

**Abbildung 19:****Gruppe B: Topographische Statistik:****4. Minute der Einleitungsphase versus Referenzzeit**

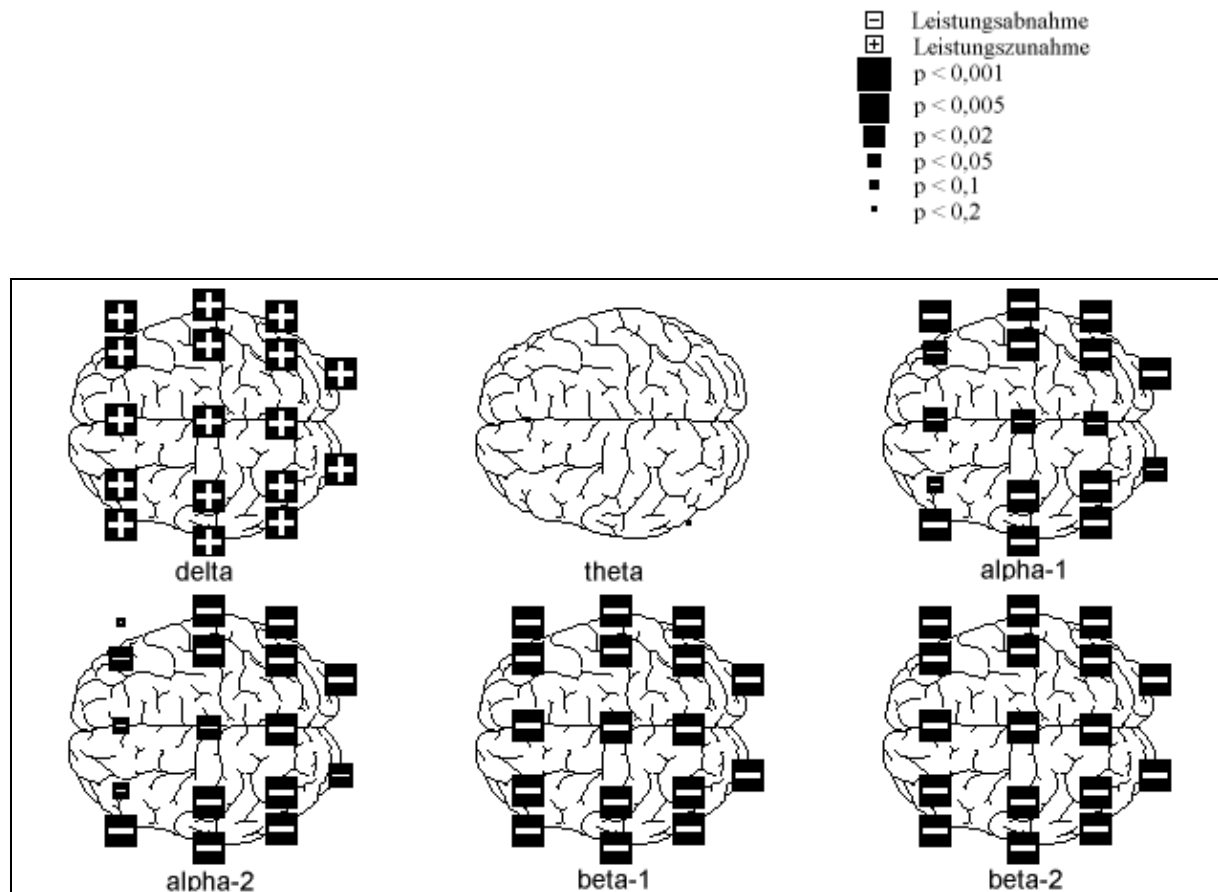
Statistische Auswertung der Topographie der zerebralen Leistungsänderung an den Einzelelektroden für jedes Frequenzband. Die absolute hirnelektrische Leistung jedes Ableitpunktes und jedes Frequenzbandes wurde für die 4. Minute nach Beginn der Medikamentenapplikation (9. Meßminute) mit der Referenzzeit mittels Vorzeichentest verglichen.

Die Frequenzbänder waren definiert als: delta (1,25 – 4,50 Hz), theta (4,75 – 6,75 Hz), alpha-1 (7,00 – 9,50 Hz), alpha-2 (9,75 – 12,50 Hz), beta-1 (12,75 – 18,50 Hz), beta-2 (18,75 – 35,00 Hz).

Legende des Signifikanzniveaus oberhalb der Abbildung.

Der steady-state ist definiert als Zeitspanne, in dem keine weiteren signifikanten Veränderungen der Hirnaktivität im Vergleich zur Referenzzeit nachweisbar waren. Der steady-state wurde in der 12. Meßminute erreicht. Die elektroenzephalographischen Veränderungen waren nun maximal ausgeprägt und ließen sich wie folgt gratifizieren:

Im Bereich von delta erkannte man über beiden Hemisphären signifikante Leistungsanstiege über allen Elektroden. Der globale Median lag bei 372% der Referenzzeit. Theta ließ im Vergleich zur 9.-10. Meßminute keine signifikanten Veränderungen mehr erkennen. Der globale Median zeigte eine Leistung von 95%. Die  $\alpha$ -Frequenzen zeigten auch über dem gesamten Cortex Suppressionen (globale Leistungsreduktionen bis 27% bei  $\alpha_1$ ;  $\alpha_2$  wies Leistungsreduktionen im globalen Median auf 34% auf).  $\beta_1$  und 2 zeigten gleichfalls Suppressionen über allen Abschnitten des Gehirns. Der globale Median lag im  $\beta_1$ -Frequenzband bei 22%, während er im  $\beta_2$ -Frequenzband bei 33% lag.

**Abbildung 20:****Gruppe B: Topographische Statistik:****7. Minute der Einleitungsphase versus Referenzzeit**

Statistische Auswertung der Topographie der zerebralen Leistungsänderung an den Einzelelektroden für jedes Frequenzband. Die absolute hirnelektrische Leistung jedes Ableitpunktes und jedes Frequenzbandes wurde für die 7. Minute nach Beginn der Medikamentenapplikation (12. Meßminute) mit der Referenzzeit mittels Vorzeichentest verglichen.

Die Frequenzbänder waren definiert als: delta (1,25 – 4,50 Hz), theta (4,75 – 6,75 Hz), alpha-1 (7,00 – 9,50 Hz), alpha-2 (9,75 – 12,50 Hz), beta-1 (12,75 – 18,50 Hz), beta-2 (18,75 – 35,00 Hz).

Legende des Signifikanzniveaus oberhalb der Abbildung.

**Gruppe B**

<b>delta</b>	2. Minute:	149%
	4. Minute:	395%
	7. Minute:	372%
<b>theta</b>	2. Minute:	178%
	4. Minute:	140%
	7. Minute:	95%
<b>alpha-1</b>	2. Minute:	112%
	4. Minute:	44%
	7. Minute:	27%
<b>alpha-2</b>	2. Minute:	109%
	4. Minute:	51%
	7. Minute:	34%
<b>beta-1</b>	2. Minute:	73%
	4. Minute:	26%
	7. Minute:	22%
<b>beta-2</b>	2. Minute:	80%
	4. Minute:	39%
	7. Minute:	33%

**Tabelle 4: Globaler Median in der Einleitungsphase und im steady-state (Wirkphase)**

„Globaler Median“ in der 2., 4. und 7. Minute nach Beginn der Anästhetikaapplikation in Relation zur Leistung der Referenzzeit (100%).

### 5.2.2.2 Reaktionen auf anästhesiologische Stimuli

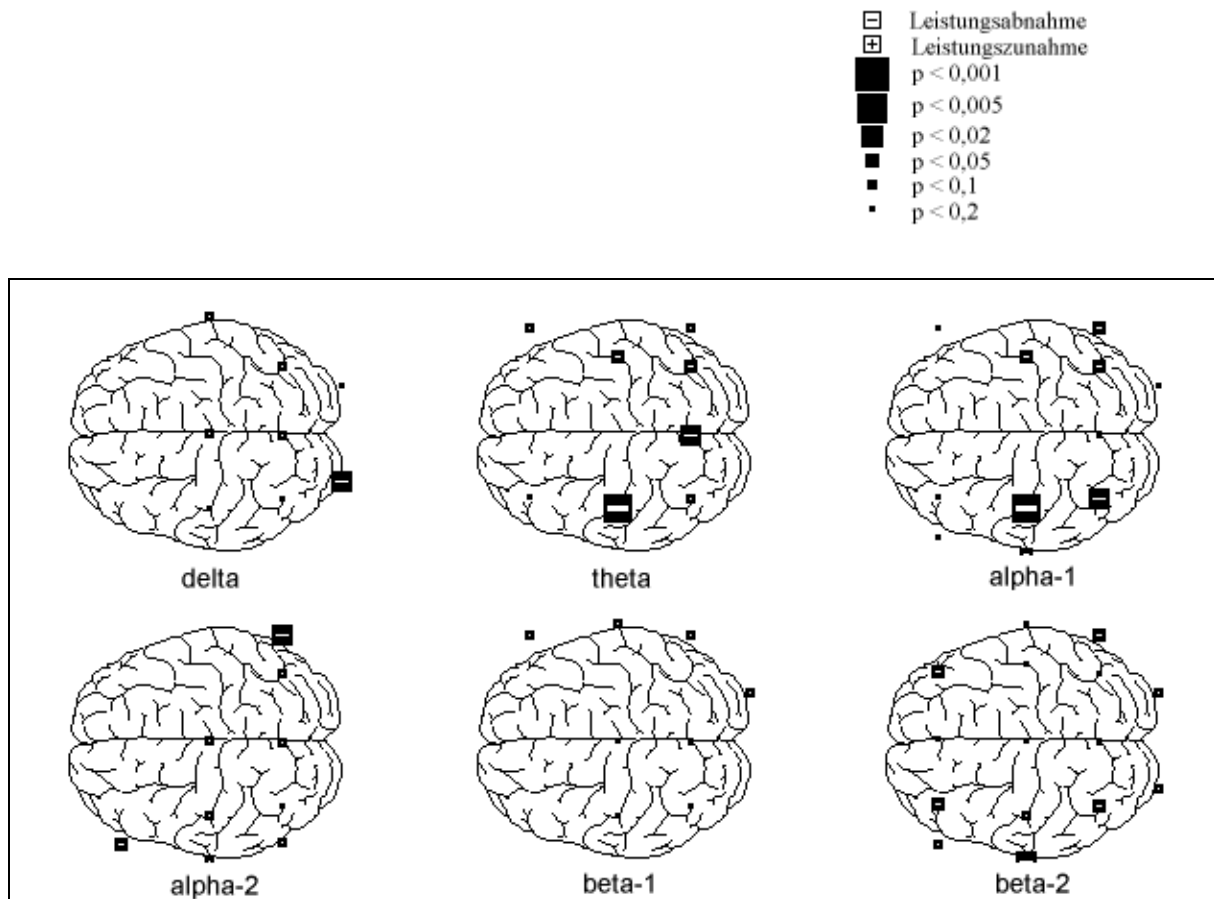
Entsprechend dem Verlaufsprotokoll betrug der Beobachtungszeitraum von der Meßminute vor Stimulus bis vier Minuten nach Stimulus. Als „Referenzzeit“ wurde wie folgt definiert: jeweils der Minutenzeitraum vor dem Setzen des Stimulus entspricht der Referenzzeit des jeweiligen Betrachtungszeitraums.

#### 5.2.2.2.1 Intubation

Die Intubation erfolgte in der 15. Meßminute. In der 17. Meßminute waren signifikante Suppressionen in allen Frequenzbändern nachweisbar.

Links-occipital konnte man im Delta-Frequenzband über einer Elektrode einen Suppression erkennen. Wie in Kapitel 5.1.2.2.2 bereits beschrieben, können signifikante Veränderungen von Einzelelektroden statistisch nicht verwertet werden. Theta zeigte hingegen signifikante Leistungsreduktionen um bis zu 28% über 4 Elektroden. Leistungsabfälle ließen sich auch in den schnellen Frequenzbändern aufzeigen. Im  $\alpha 1$ -Band waren gleichfalls zentroparietal beidseits signifikante Leistungsabfälle (bis zu 10%) vorhanden.  $\alpha 2$ ,  $\beta 1$  und  $\beta 2$  ließen keine signifikanten Veränderungen der hirnelektrischen Leistung erkennen (vgl Abb.21).



**Abbildung 21:****Gruppe B: Topographische Statistik:****2. Minute nach Intubation versus Minute vor Intubation**

Statistische Auswertung der Topographie der zerebralen Leistungsänderung an den Einzelelektroden für jedes Frequenzband. Die absolute hirnelektrische Leistung jedes Ableitpunktes und jedes Frequenzbandes wurde für die 2. Minute nach Intubation mit der Minute vor Intubation (RefInt) mittels Vorzeichentest verglichen.

Die Frequenzbänder waren definiert als: delta (1,25 – 4,50 Hz), theta (4,75 – 6,75 Hz), alpha-1 (7,00 – 9,50 Hz), alpha-2 (9,75 – 12,50 Hz), beta-1 (12,75 – 18,50 Hz), beta-2 (18,75 – 35,00 Hz).

Legende des Signifikanzniveaus oberhalb der Abbildung.

#### 5.2.2.2.2 Magensonde

Das Legen der transnasalen Magensonde erfolgte in der 25. Meßminute. Beim Vergleich der Minuten vor, mit denen nach Stimulus waren folgende Veränderungen zu erkennen:

Die Abbildung 22 zeigte vor allem auffällige Veränderungen im Bereich der  $\alpha$ -Frequenzen. Während in  $\alpha 1$  Leistungsanstiege auf bis zu 132% im Vergleich zu der Minute vor Intubation nachweisbar waren, konnte man in  $\alpha 2$  signifikante Leistungsanstiege an 5 von 17 Elektroden erkennen. Hierbei wurde eine Leistungssteigerung bis auf 128% erreicht. Delta, theta,  $\beta 2$  und  $\beta 1$  zeigten keine signifikanten Leistungsveränderungen der hirnelektrischen Aktivität (vgl. Abb. 22).

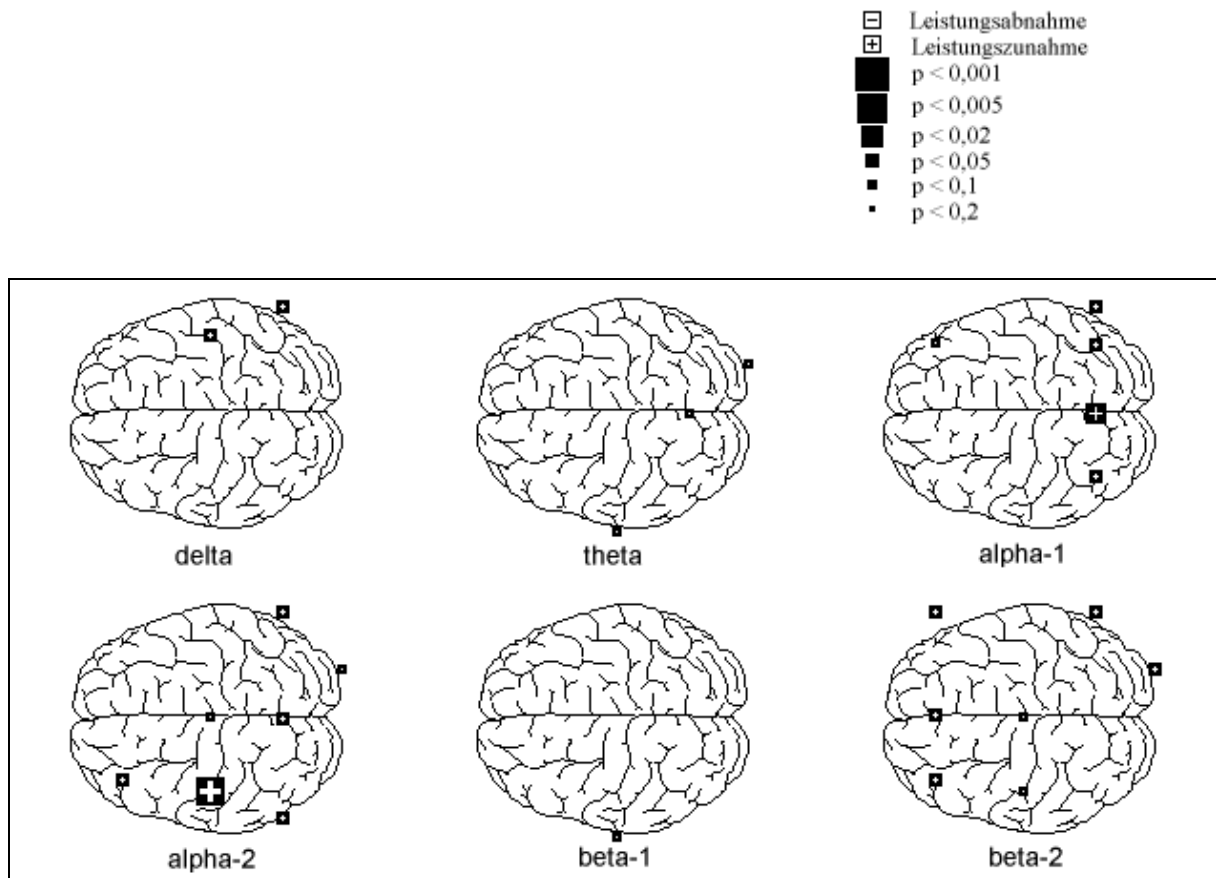


Abbildung 22:

**Gruppe B: Topographische Statistik:****1. Minute nach dem Legen der Magensonde versus Minute vor Legen der Magensonde**

Statistische Auswertung der Topographie der zerebralen Leistungsänderung an den Einzelelektroden für jedes Frequenzband. Die absolute hirnelektrische Leistung jedes Ableitpunktes und jedes Frequenzbandes wurde für die 1. Minute nach dem Legen der Magensonde mit der Minute vor dem Legen der Magensonde (RefMS) mittels Vorzeichentest verglichen.

Die Frequenzbänder waren definiert als: delta (1,25 – 4,50 Hz), theta (4,75 – 6,75 Hz), alpha-1 (7,00 – 9,50 Hz), alpha-2 (9,75 – 12,50 Hz), beta-1 (12,75 – 18,50 Hz), beta-2 (18,75 – 35,00 Hz).

Legende des Signifikanzniveaus oberhalb der Abbildung.

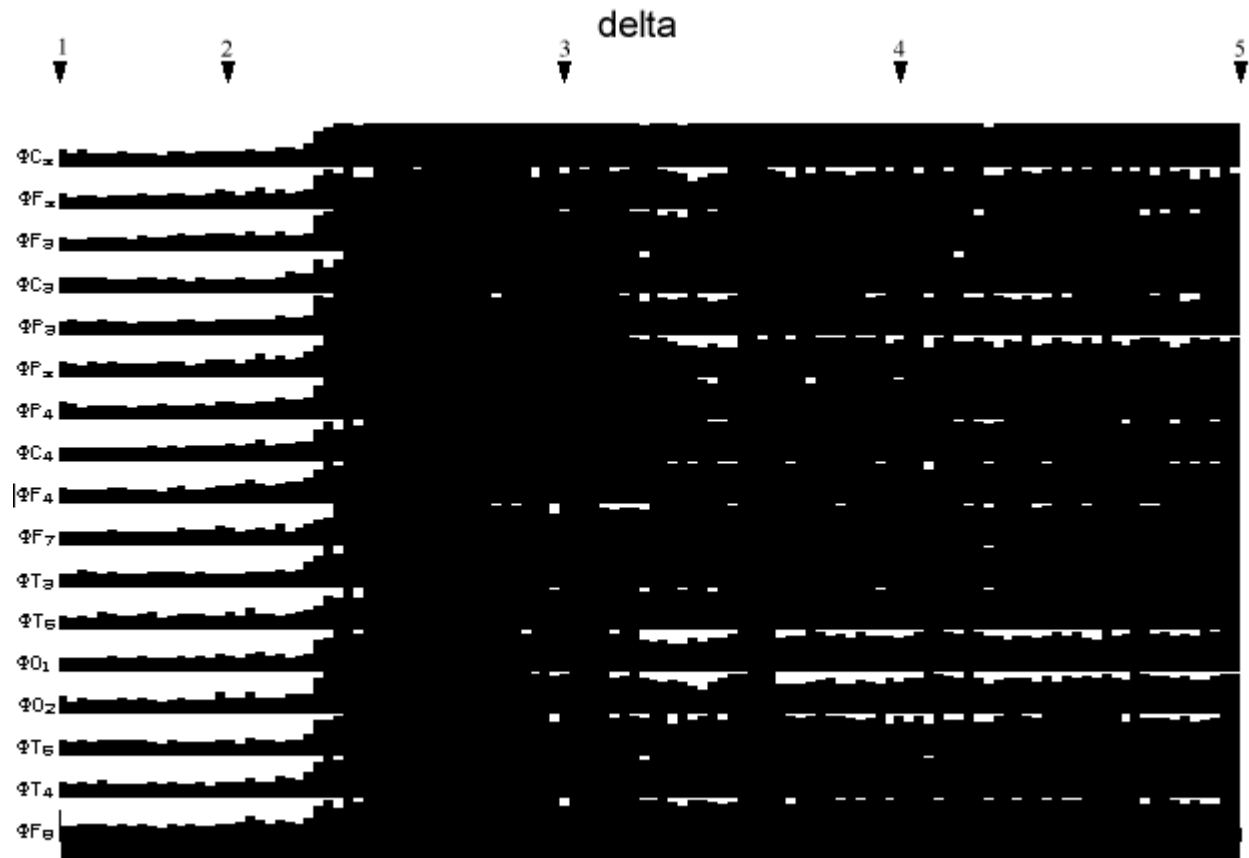
#### 5.2.2.2.3 Endotracheales Absaugen

Das tiefe endotracheale Absaugen erfolgte in der 30. Meßminute.

Im Vergleich zwischen der Minute vor und den Minuten nach dem Absaugen konnten keine signifikanten Veränderungen der hirnelektrischen Aktivität ausgemacht werden.

#### 5.2.3 Topographische Zeitgänge

Eine Änderung der Leistung an den 17 Einzelelektroden über die Zeit im jeweiligem Frequenzband wird in den folgenden Zeit-Wirkungs-Diagrammen dargestellt. Hierbei entspricht die x-Achse einer Zeitachse (0 bis 35 Minuten). Der Zeitraum 0 - 05. Minute entspricht der Referenzzeit, die 15. Minute dem Intubationszeitpunkt und die 30. bzw. 35. Minute den Zeitpunkten des endotrachealen Absaugens bzw. dem Legen des Blasenkatheters. Anhand von Ziffern wird die jeweilige Situation im Diagramm verdeutlicht. Die relative hirnelektrische Leistung (%) im Vergleich zum Mittelwert der Leistung in der Referenzzeit wird anhand der y-Achse dargestellt. Die Amplitude des gezeigten Bereichs auf der y-Achse entspricht einem Bereich zwischen 1% - 301% der Leistung der Referenzzeit (vgl.5.1.3).

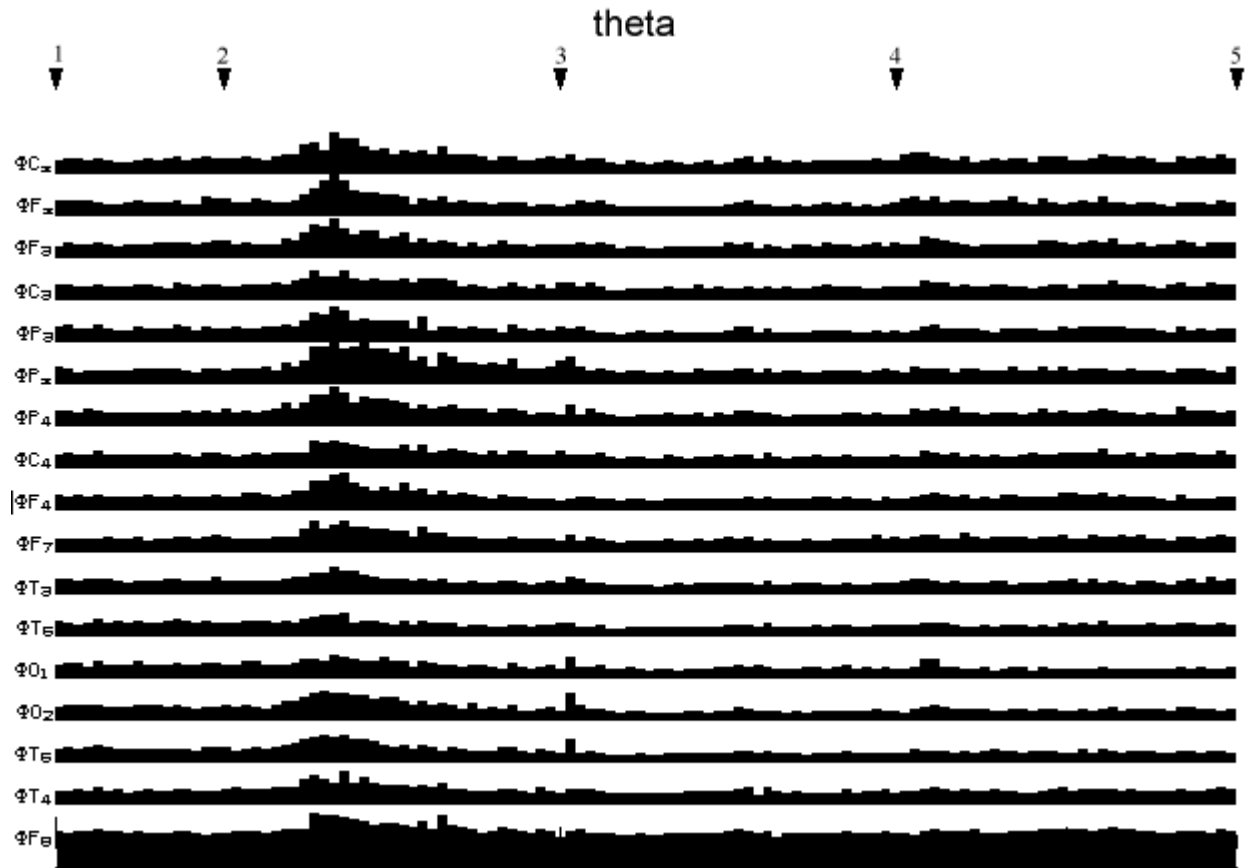


**Abbildung 23: Topographische Zeitgänge Gruppe B:  
Änderung der Leistung im Frequenzband delta**

Änderung der Leistung an den 17 Einzelelektroden über die Zeit im Frequenzband delta in der Gruppe B.  
x-Achse: Zeitachse von 0 (Beginn der Referenzzeit) bis 35 Minuten nach Beginn der EEG-Ableitung.  
Die Referenzzeit liegt in den Minute 0 – 5, der Intubationszeitpunkt bei 15 Minuten, der Zeitpunkt des Schmerzreizes „Magensonde“ bei 25 Minuten und der Zeitpunkt des endotrachealen Absaugens bei 30 Minuten.

y-Achse: relative hirn elektrische Leistung (%) im Frequenzband delta im Vergleich zum Mittelwert der Leistung in der Referenzzeit (100%), Höhe des dargestellten Bereichs auf der y-Achse: 1% - 301% der Leistung der Referenzzeit.

Zeitpunkte: 1 = Beginn Referenzzeit; 2 = Ende Referenzzeit und Starten der Medikamentenzufuhr; 3 = Intubation; 4 = Magensonde; 5 = Blasenkatheter

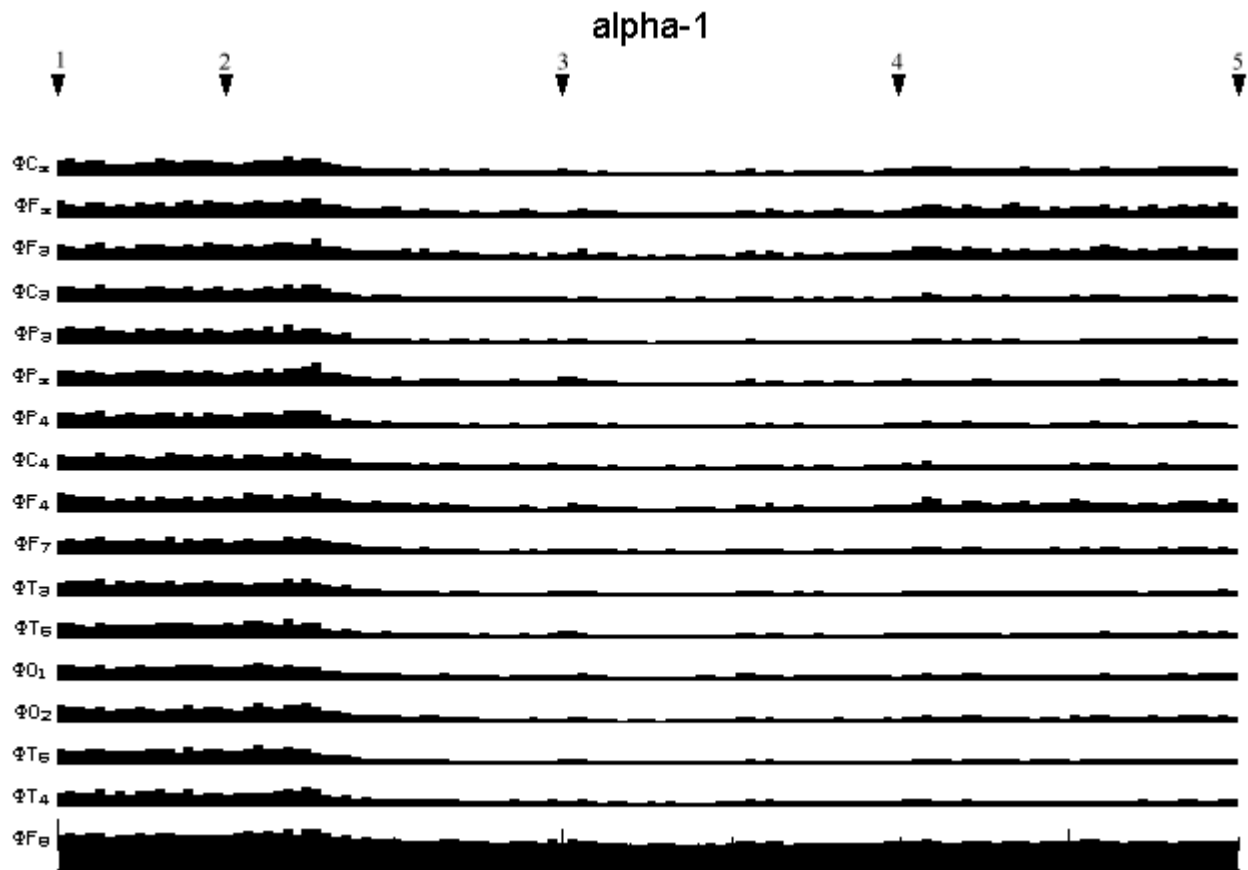


**Abbildung 24: Topographische Zeitgänge Gruppe B:  
Änderung der Leistung im Frequenzband theta**

Änderung der Leistung an den 17 Einzelelektroden über die Zeit im Frequenzband theta in der Gruppe B.  
x-Achse: Zeitachse von 0 (Beginn der Referenzzeit) bis 35 Minuten nach Beginn der EEG-Ableitung.  
Die Referenzzeit liegt in den Minute 0 – 5, der Intubationszeitpunkt bei 15 Minuten, der Zeitpunkt des Schmerzreizes „Magensonde“ bei 25 Minuten und der Zeitpunkt des endotrachealen Absaugens bei 30 Minuten.

y-Achse: relative hirn elektrische Leistung (%) im Frequenzband delta im Vergleich zum Mittelwert der Leistung in der Referenzzeit (100%), Höhe des dargestellten Bereichs auf der y-Achse: 1% - 301% der Leistung der Referenzzeit.

Zeitpunkte: 1 = Beginn Referenzzeit; 2 = Ende Referenzzeit und Starten der Medikamentenzufuhr; 3 = Intubation; 4 = Magensonde; 5 = Blasenkatheter

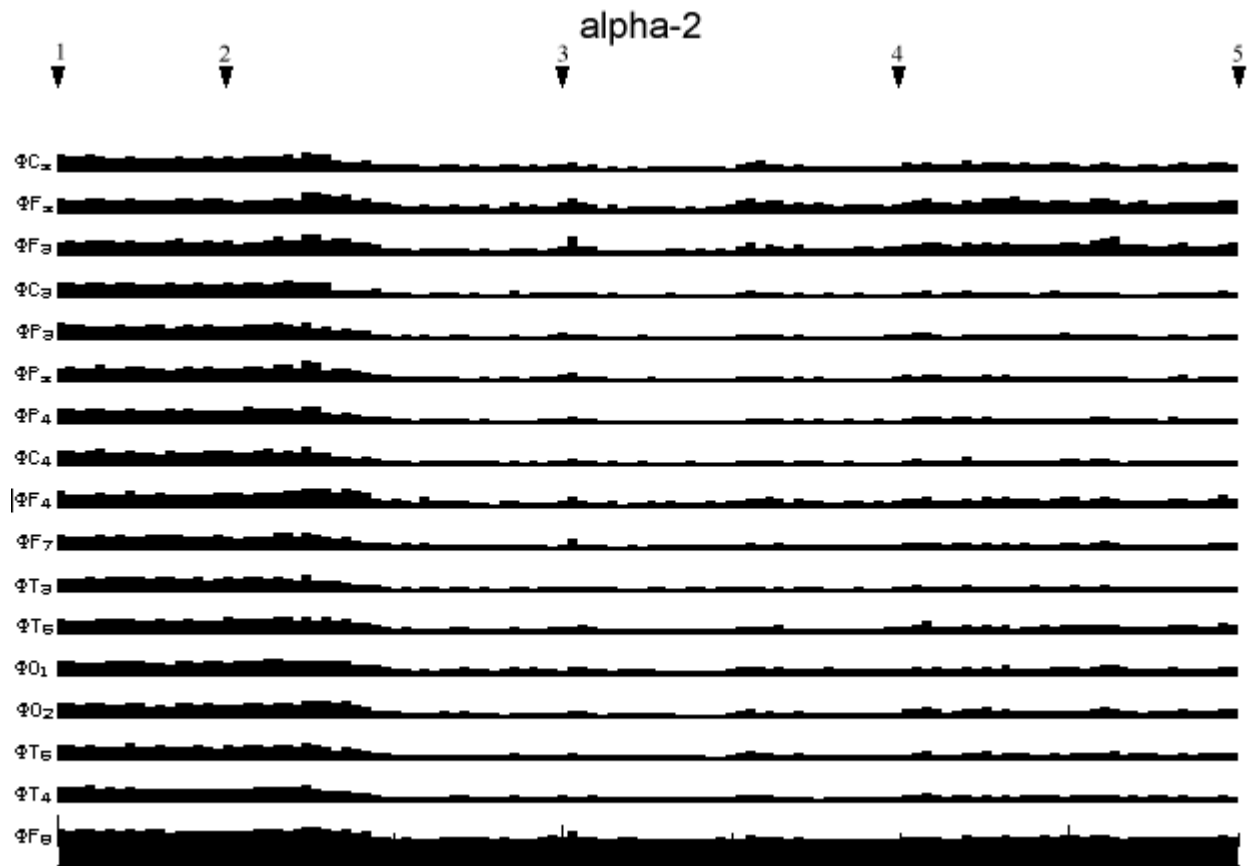


**Abbildung 25: Topographische Zeitgänge Gruppe B:  
Änderung der Leistung im Frequenzband alpha-1**

Änderung der Leistung an den 17 Einzelelektroden über die Zeit im Frequenzband alpha-1 in der Gruppe B. x-Achse: Zeitachse von 0 (Beginn der Referenzzeit) bis 35 Minuten nach Beginn der EEG-Ableitung. Die Referenzzeit liegt in den Minute 0 – 5, der Intubationszeitpunkt bei 15 Minuten, der Zeitpunkt des Schmerzreizes „Magensonde“ bei 25 Minuten und der Zeitpunkt des endotrachealen Absaugens bei 30 Minuten.

y-Achse: relative hirnelektrische Leistung (%) im Frequenzband delta im Vergleich zum Mittelwert der Leistung in der Referenzzeit (100%), Höhe des dargestellten Bereichs auf der y-Achse: 1% - 301% der Leistung der Referenzzeit.

Zeitpunkte: 1 = Beginn Referenzzeit; 2 = Ende Referenzzeit und Starten der Medikamentenzufuhr; 3 = Intubation; 4 = Magensonde; 5 = Blasenkatheter



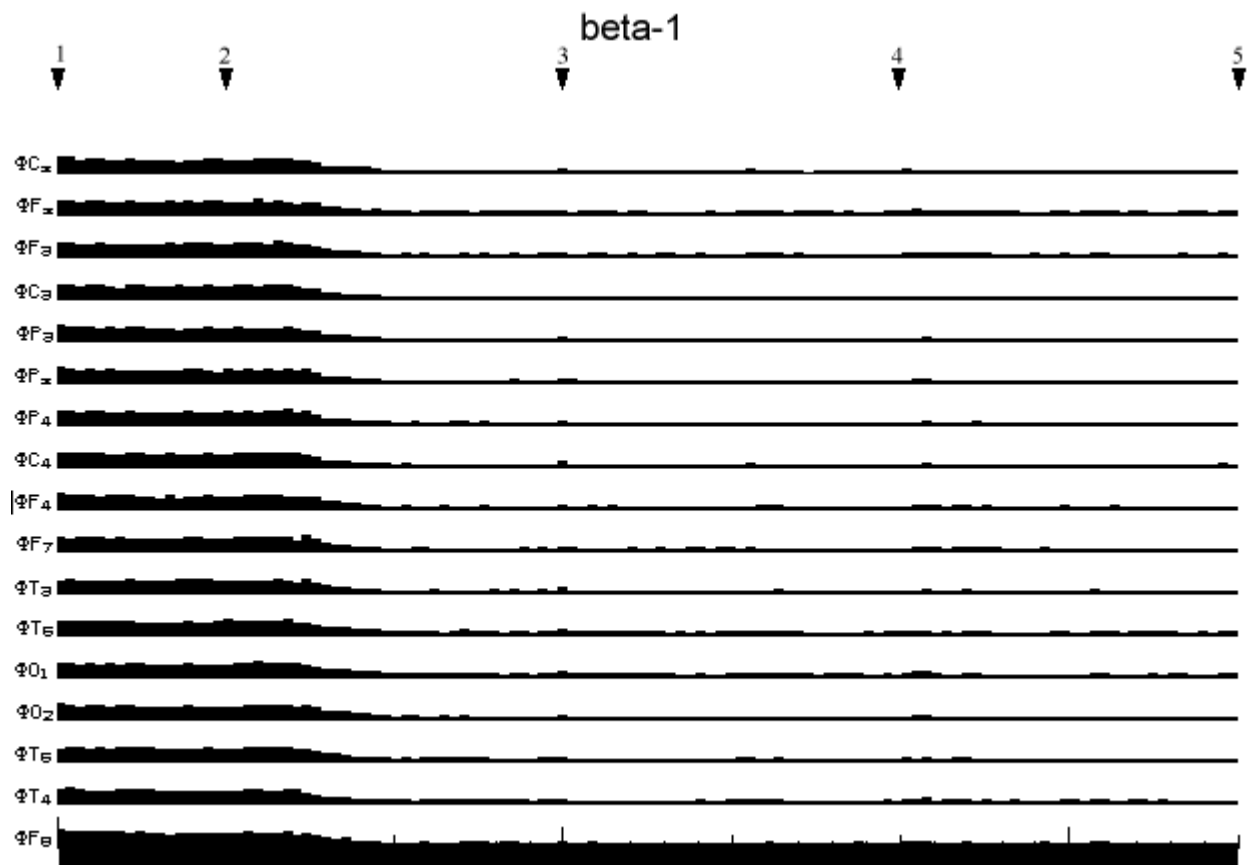
**Abbildung 26: Topographische Zeitgänge Gruppe B:  
Änderung der Leistung im Frequenzband alpha-2**

Änderung der Leistung an den 17 Einzelelektroden über die Zeit im Frequenzband alpha-2 in der Gruppe B. x-Achse: Zeitachse von 0 (Beginn der Referenzzeit) bis 35 Minuten nach Beginn der EEG-Ableitung. Die Referenzzeit liegt in den Minute 0 – 5, der Intubationszeitpunkt bei 15 Minuten, der Zeitpunkt des Schmerzreizes „Magensonde“ bei 25 Minuten und der Zeitpunkt des endotrachealen Absaugens bei 30 Minuten.

y-Achse: relative hirnelektrische Leistung (%) im Frequenzband delta im Vergleich zum Mittelwert der Leistung in der Referenzzeit (100%), Höhe des dargestellten Bereichs auf der y-Achse: 1% - 301% der Leistung der Referenzzeit.

Zeitpunkte: 1 = Beginn Referenzzeit; 2 = Ende Referenzzeit und Starten der Medikamentenzufuhr; 3 = Intubation; 4 = Magensonde; 5 = Blasenkatheter



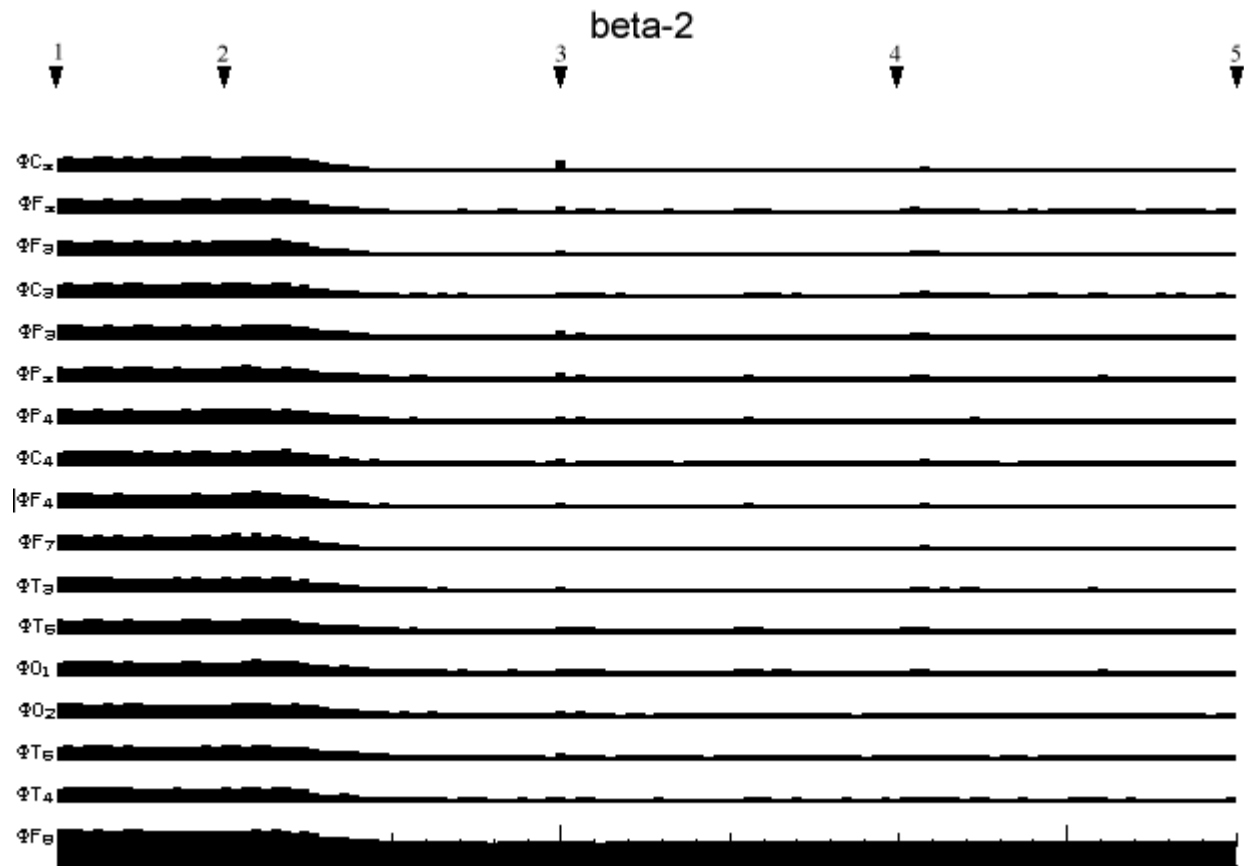


**Abbildung 27: Topographische Zeitgänge Gruppe B:  
Änderung der Leistung im Frequenzband beta-1**

Änderung der Leistung an den 17 Einzelelektroden über die Zeit im Frequenzband beta-1 in der Gruppe B. x-Achse: Zeitachse von 0 (Beginn der Referenzzeit) bis 35 Minuten nach Beginn der EEG-Ableitung. Die Referenzzeit liegt in den Minute 0 – 5, der Intubationszeitpunkt bei 15 Minuten, der Zeitpunkt des Schmerzreizes „Magensonde“ bei 25 Minuten und der Zeitpunkt des endotrachealen Absaugens bei 30 Minuten.

y-Achse: relative hirn elektrische Leistung (%) im Frequenzband delta im Vergleich zum Mittelwert der Leistung in der Referenzzeit (100%), Höhe des dargestellten Bereichs auf der y-Achse: 1% - 301% der Leistung der Referenzzeit.

Zeitpunkte: 1 = Beginn Referenzzeit; 2 = Ende Referenzzeit und Starten der Medikamentenzufuhr; 3 = Intubation; 4 = Magensonde; 5 = Blasen katheter



**Abbildung 28: Topographische Zeitgänge Gruppe B:  
Änderung der Leistung im Frequenzband beta-2**

Änderung der Leistung an den 17 Einzelelektroden über die Zeit im Frequenzband beta-2 in der Gruppe B. x-Achse: Zeitachse von 0 (Beginn der Referenzzeit) bis 35 Minuten nach Beginn der EEG-Ableitung. Die Referenzzeit liegt in den Minute 0 – 5, der Intubationszeitpunkt bei 15 Minuten, der Zeitpunkt des Schmerzreizes „Magensonde“ bei 25 Minuten und der Zeitpunkt des endotrachealen Absaugens bei 30 Minuten.

y-Achse: relative hirnelektrische Leistung (%) im Frequenzband delta im Vergleich zum Mittelwert der Leistung in der Referenzzeit (100%), Höhe des dargestellten Bereichs auf der y-Achse: 1% - 301% der Leistung der Referenzzeit.

Zeitpunkte: 1 = Beginn Referenzzeit; 2 = Ende Referenzzeit und Starten der Medikamentenzufuhr; 3 = Intubation; 4 = Magensonde; 5 = Blasenkateter

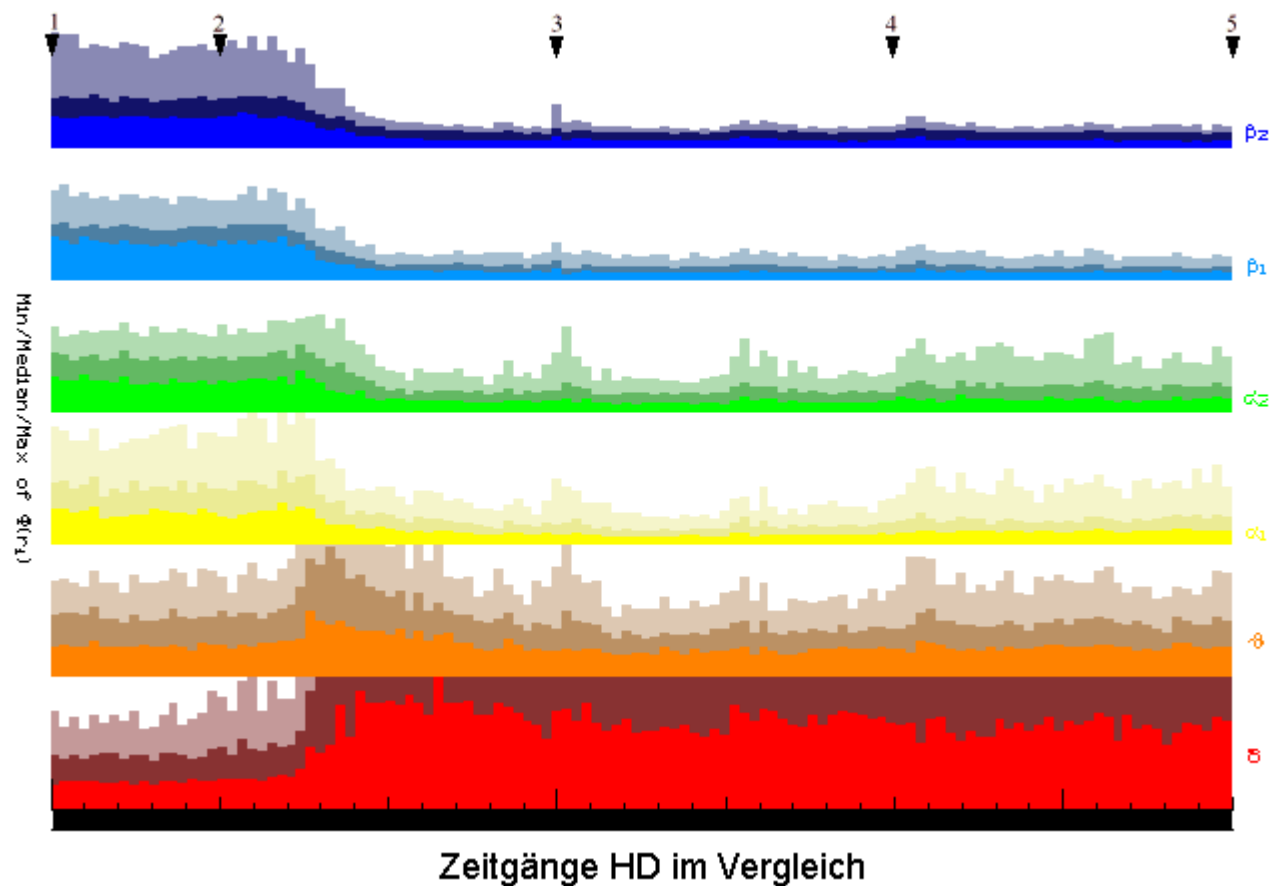
### 5.2.3.1 Zeitgänge im Vergleich

Wie bereits in Kapitel 5.1.3.1 erläutert, wurde zum Vergleich der einzelnen Zeitgänge auf der x-Achse der zeitliche Verlauf dargestellt, während die einzelnen Frequenzbänder auf der y-Achse aufgetragen wurden. Die Amplituden in den einzelnen Frequenzbändern zeigten die Leistung der jeweiligen Frequenz an.

Während der Referenzzeit ließen sich keine signifikanten Veränderungen über den Frequenzbändern erkennen. Nach Starten der Medikamenteninfusion kam es bereits nach zwei Minuten zu einem Anstieg der Leistung in den Delta- und Thetafrequenzbändern, sowie zu einer Abnahme der Leistung in den schnellen Frequenzbändern  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta_1$  und  $\beta_2$ . Nach einem kurzfristigen Maximum im Thetaband fiel die Leistung wieder ab. Es entwickelte sich bis zur 13. Minute ein steady-state.

Zum Zeitpunkt der Intubation (15. Minute), kam es in  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ ,  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  und theta zu Leistungsanstiegen. Zeitlich verzögert traten elektroenzephalographische Veränderungen nach dem Legen der Magensonde auf. Die Veränderungen dominierten hauptsächlich im  $\alpha$ -Bereich, während keine Auswirkungen auf die  $\beta$ -Frequenzen zu erkennen waren. Sie waren statistisch nicht-signifikant. Im Rahmen des endotrachealen Absaugens (30. Minute) waren Leistungsanstiege im Frequenzband  $\alpha_2$  zu erkennen. Nichtsignifikante Leistungsanstiege ließen sich auch im  $\beta_1$ -Band nachweisen. Die übrigen Frequenzbänder zeigten

ebenfalls keine signifikanten Veränderungen aufgrund dieser anästhesiologischen Stimuli.



**Abbildung 29: Zeitgänge im Vergleich:**

**Globaler Median, Minimum, Maximum**

Verlauf des globalen Minimum, Median und Maximum in der Gruppe B über die Zeit.

x-Achse: Zeitachse von 0 (Beginn der Referenzzeit) bis 35 Minuten nach Beginn der EEG-Ableitung. Die Referenzzeit liegt in den Minuten 0 – 5, der Intubationszeitpunkt bei 15 Minuten, der Zeitpunkt des Schmerzreizes „Magensonde“ bei 25 Minuten und der Zeitpunkt des endotrachealen Absaugens bei 30 Minuten.

y-Achse: Hirnelektrische Leistung ( $\mu\text{V}^2/\text{Hz}$ ), Höhe des dargestellten Bereichs auf der y-Achse 0,01-3,51  $\mu\text{V}^2/\text{Hz}$ . Die Frequenzbänder sind farblich codiert: delta (rot: 1,25 – 4,50 Hz), theta (orange: 4,75 – 6,75 Hz), alpha-1 (gelb: 7,00 – 9,5 Hz), alpha-2 (grün: 9,75 – 12,50 Hz), beta-1 (hellblau: 12,75 – 18,50 Hz), beta-2 (dunkelblau: 18,75 – 35,00 Hz). Innerhalb der Frequenzbänder sind das globale Minimum mit der dunkelsten, der globale Median mit der mittleren und das globale Maximum mit der hellsten Schattierung der Frequenzbandfarben dargestellt. Die Leistung in den Frequenzbändern theta und delta überschreiten im „globalen Maximum und Median“ zeitweise den Darstellungsbereich ( $>3,51\mu\text{V}^2/\text{Hz}$ ). Zeitpunkte: 1 = Beginn Referenzzeit; 2 = Ende Referenzzeit und Starten der Medikamentenzufuhr; 3 = Intubation; 4 = Magensonde; 5 = Blasenkatheter

#### 5.2.4 Auswertung hämodynamischer Parameter

In der Gruppe B mußten aufgrund hypotoner Kreislagsituationen und einer entsprechenden medikamentösen Behandlung mit Supratinin<sup>®</sup> zwei Patienten von der Auswertung ausgeschlossen werden. Entsprechend dem Prüfplan wurden zwei weitere Personen in die Untersuchung aufgenommen. Die einzelnen Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichungen, der Median, das Minimum und das Maximum sind im Tabellenanhang aufgeführt.

##### 5.2.4.1 Hämodynamische Diagramme

Die Erklärung zum Diagrammaufbau ist dem Kapitel 5.1.4.1 zu entnehmen.

Ein Vergleich der einzelnen Verläufe der jeweiligen mittleren Blutdruckwerte ist in nachfolgender Abbildung dargestellt.

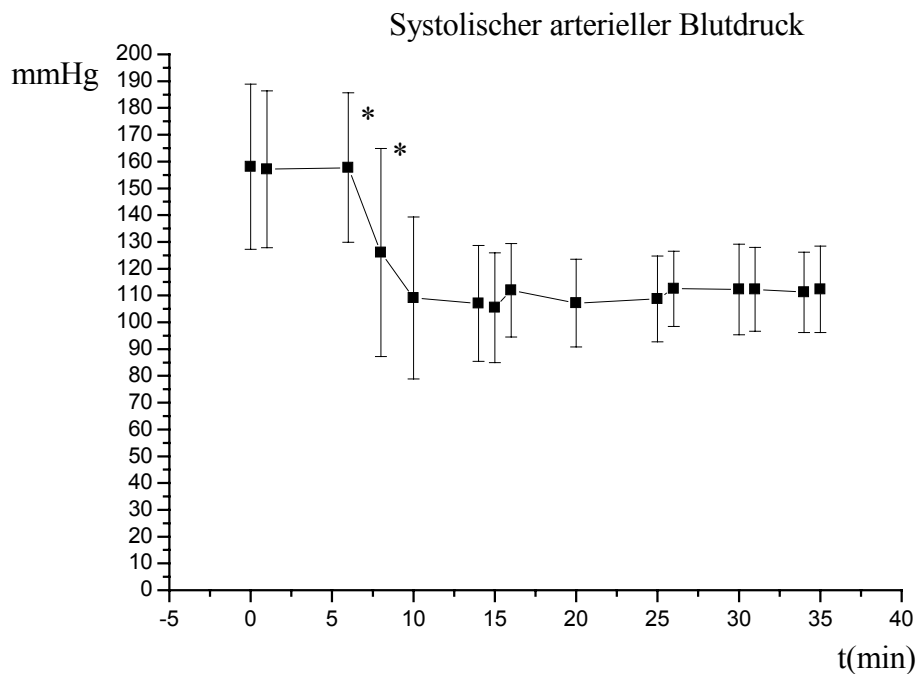
Die Darstellungsbeschreibung entspricht der für Abb.13 in Kapitel 5.1.4.1.

#### 5.2.4.2 Veränderungen der einzelnen Parameter

Zum Vergleich sind die Abbildungen im Kapitel 5.2.4.2.1 heranzuziehen.

##### 5.2.4.2.1 Systolischer arterieller Blutdruck (SAP)

Der Verlauf des systolischen Blutdrucks zeigte zu Beginn der Messung einen konstanten Verlauf bei 158 mmHg und fiel nach Beginn der Medikamentenzufuhr in der 8. Meßminute signifikant um 20,1% auf 126mmHg ab. In den folgenden zwei Minuten fiel der SAP nochmals signifikant auf 109 mmHg ab. Dieser Blutdruckabfall liegt im Mittel um 13,5%. Der Blutdruck von 109 mmHg blieb konstant bis zum Zeitpunkt der Intubation. Im Rahmen der Intubation kam es zu einem nicht-signifikanten Anstieg des SAP auf 112 mmHg (6,2%). Bis zum Ende der EEG-Ableitung blieb der SAP konstant.



**Abbildung 30: Gruppe B:**

**Änderung der hämodynamischen Parameter während der Narkoseeinleitung**

x-Achse: Zeitachse von 0 (Beginn der Referenzzeit) bis 35 Minuten nach Beginn der EEG-Ableitung. Die Referenzzeit liegt in den Minuten 0 – 5, der Intubationszeitpunkt bei 15 Minuten, der Zeitpunkt des Schmerzreizes „Magensonde“ bei 25 und der Zeitpunkt des endotrachealen Absaugens bei 30 Minuten.

y-Achse: Mittelwerte der Patientengruppe für den systolischen arteriellen Blutdruck.

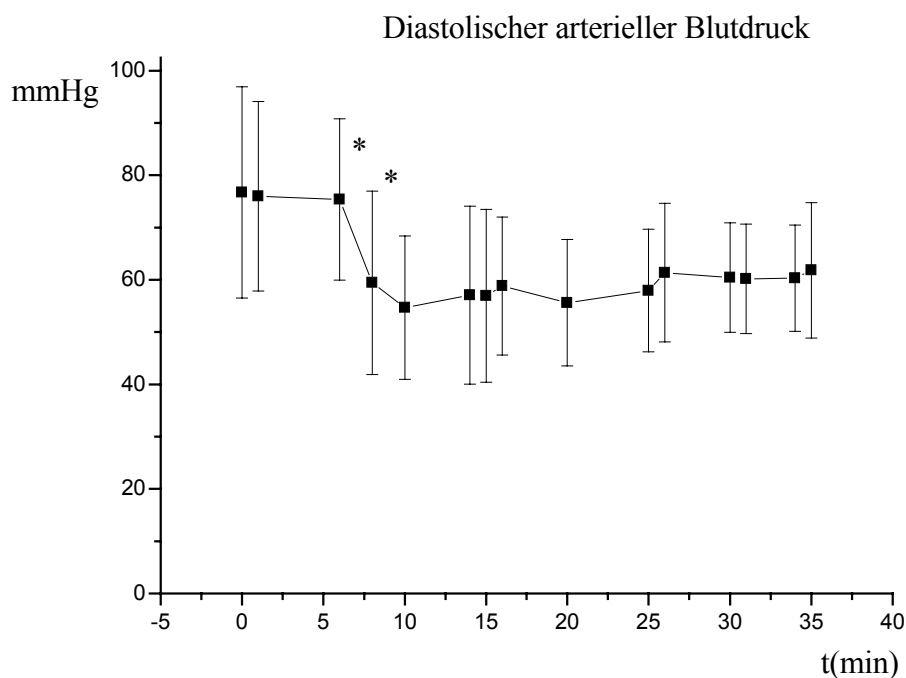
\* =  $p < 0,05$  der aufeinanderfolgenden Zeitpunkte.

#### 5.2.4.2.2 Diastolischer arterieller Blutdruck (DAP)

Beim diastolischen arteriellen Blutdruck kam es nach einem konstanten Blutdruckverlauf (76 mmHg) während der Referenzzeit, zu einem signifikanten Blutdruckabfall auf 59 mmHg in der 3. Minute nach Starten



der Medikamentenzufuhr (dies entspricht 21,2%). Bis zum Zeitpunkt der Intubation blieb der DAP konstant. Zum Zeitpunkt der Intubation kam es zu einem nichtsignifikanten Blutdruckanstieg auf 60 mmHg und blieb bis zur 35. Minute konstant.



**Abbildung 31: Gruppe B:**

**Änderung der hämodynamischen Parameter während der Narkoseeinleitung**

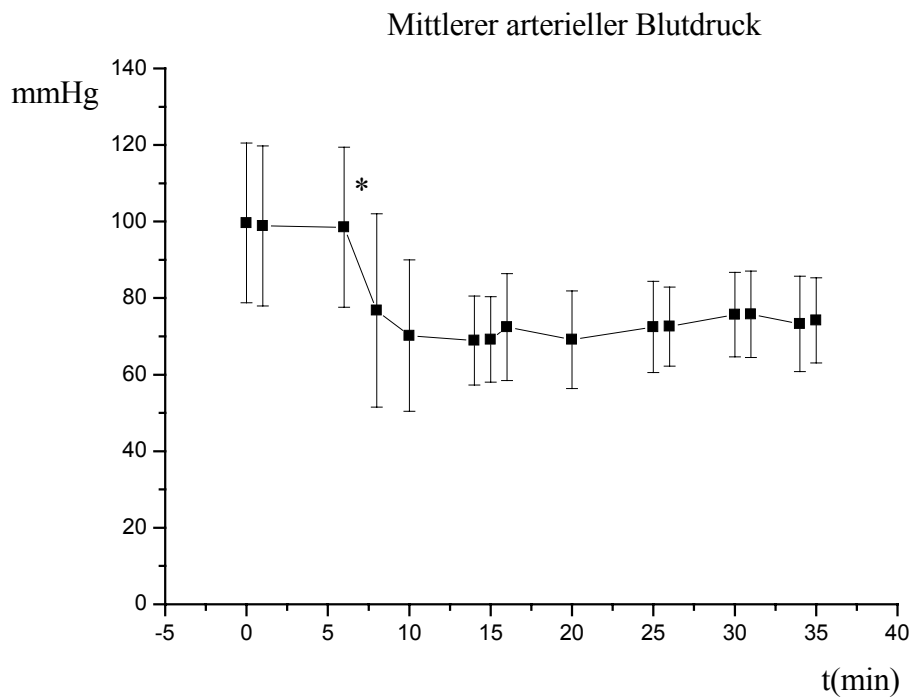
x-Achse: Zeitachse von 0 (Beginn der Referenzzeit) bis 35 Minuten nach Beginn der EEG-Ableitung. Die Referenzzeit liegt in den Minuten 0 – 5, der Intubationszeitpunkt bei 15 Minuten, der Zeitpunkt des Schmerzreizes „Magensonde“ bei 25 und der Zeitpunkt des endotrachealen Absaugens bei 30 Minuten.

y-Achse: Mittelwerte der Patientengruppe für den diastolischen arteriellen Blutdruck.

\* =  $p < 0,05$  der aufeinanderfolgenden Zeitpunkte.

#### 5.2.4.2.3 Mittlerer arterieller Blutdruck (MAP)

Nach konstantem Verlauf zu Beginn (98 mmHg), fiel der MAP in der 8. Meßminute signifikant auf 76 mmHg ab. Dies entspricht einem Abfall um 22,1%. Es folgte ein nicht-signifikanter Blutdruckanstieg zum Zeitpunkt der Intubation. Bis zum Ende der Messung wurde ein kontinuierlicher Blutdruck von 75 mmHg erzielt.



**Abbildung 32: Gruppe B:**

**Änderung der hämodynamischen Parameter während der Narkoseeinleitung**

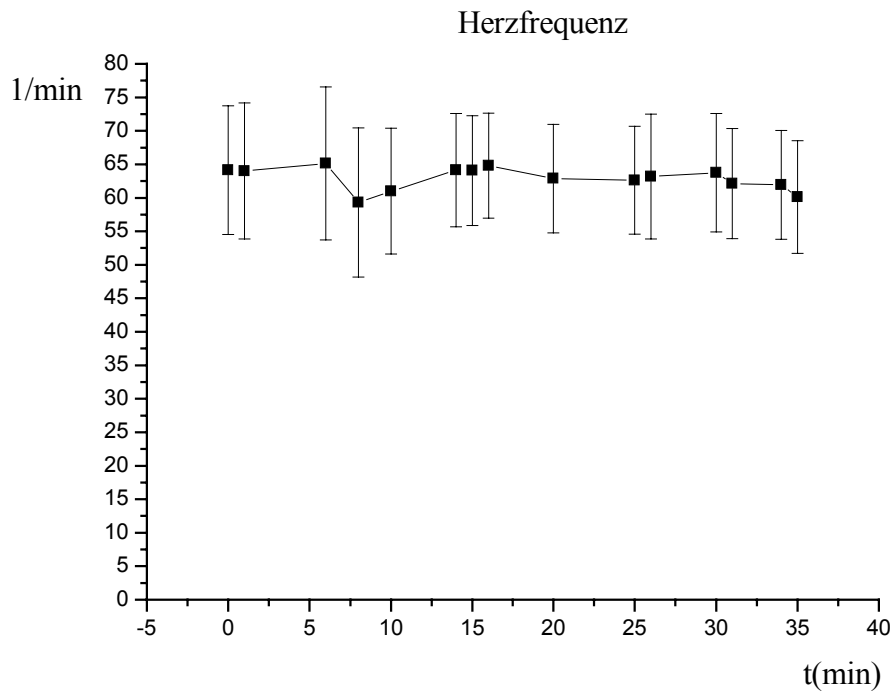
x-Achse: Zeitachse von 0 (Beginn der Referenzzeit) bis 35 Minuten nach Beginn der EEG-Ableitung. Die Referenzzeit liegt in den Minuten 0 – 5, der Intubationszeitpunkt bei 15 Minuten, der Zeitpunkt des Schmerzreizes „Magensonde“ bei 25 und der Zeitpunkt des endotrachealen Absaugens bei 30 Minuten.

y-Achse: Mittelwerte der Patientengruppe für den mittleren arteriellen Blutdruck.

\* =  $p < 0,05$  der aufeinanderfolgenden Zeitpunkte.

#### 5.2.4.2.4 Herzfrequenz (HF)

Nach konstanter Frequenz um 64/min erfolgte in der 8. Meßminute ein Abfall auf 61/min ( $p = \text{n.s.}$ ), der in der folgenden Meßminute wieder auf den Ausgangswert anstieg. Dieser Zustand blieb bis zum Ende der Untersuchung bestehen.



**Abbildung 33: Gruppe B:**

**Änderung der hämodynamischen Parameter während der Narkoseeinleitung**

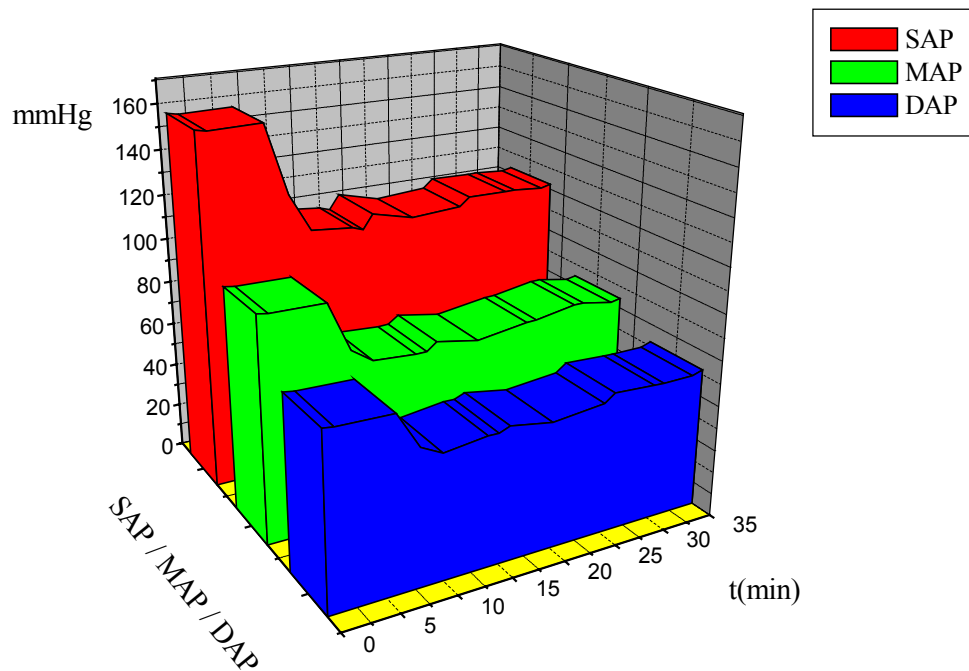
x-Achse: Zeitachse von 0 (Beginn der Referenzzeit) bis 35 Minuten nach Beginn der EEG-Ableitung. Die Referenzzeit liegt in den Minuten 0 – 5, der Intubationszeitpunkt bei 15 Minuten, der Zeitpunkt des Schmerzreizes „Magensonde“ bei 25 und der Zeitpunkt des endotrachealen Absaugens bei 30 Minuten.

y-Achse: Mittelwerte der Patientengruppe für die Herzfrequenz.

\* =  $p < 0,05$  der aufeinanderfolgenden Zeitpunkte.

#### 5.2.4.3 Vergleich der einzelnen Blutdruckverläufe

Anhand der Abbildung 34 kann man den signifikanten Blutdruckabfall nach Starten der Medikamentenzufuhr zum Zeitpunkt der 8. Meßminute nachvollziehen. Der signifikante Blutdruckabfall konnte bei allen drei Blutdruckkurven (SAP, MAP, DAP) verzeichnet werden und erhielt in der 14. Meßminute sein Maximum. In der Intubationsminute folgte ein nicht-signifikanter Anstieg (Peak), der in allen drei Kurven nachweisbar war. In der darauffolgenden Meßminute kam es zu einer Rückkehr zu den Ausgangswerten. Der weitere Verlauf erfolgte kontinuierlich ohne Peak und simultan.



**Abbildung 34: Gruppe B:**

**Änderung der hämodynamischen Parameter im Vergleich**

x-Achse: Zeitachse von 0 (Beginn der Referenzzeit) bis 35 Minuten nach Beginn der EEG-Ableitung. Die Referenzzeit liegt in den Minuten 0 – 5, der Intubationszeitpunkt bei 15 Minuten, der Zeitpunkt des Schmerzreizes „Magensonde“ bei 25 und der Zeitpunkt des endotrachealen Absaugens bei 30 Minuten.

y-Achse: Mittelwerte der Patientengruppe für die Blutdruckwerte (SAP, MAP, DAP).  
z-Achse: farbliche Codierung der einzelnen Parameter (SAP = rot, MAP = grün, DAP = gelb). Der Verlauf der Herzfrequenz wurde in der Abbildung nicht dargestellt.

### **5.3 Vergleich der Gruppen A und B**

#### **5.3.1 Statistik**

Um beide Gruppen miteinander vergleichen zu können, wurden alle Daten mittels des Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests verrechnet.

#### **5.3.2 Vergleich der elektroencephalographischen Werte der beiden Gruppen A und B**

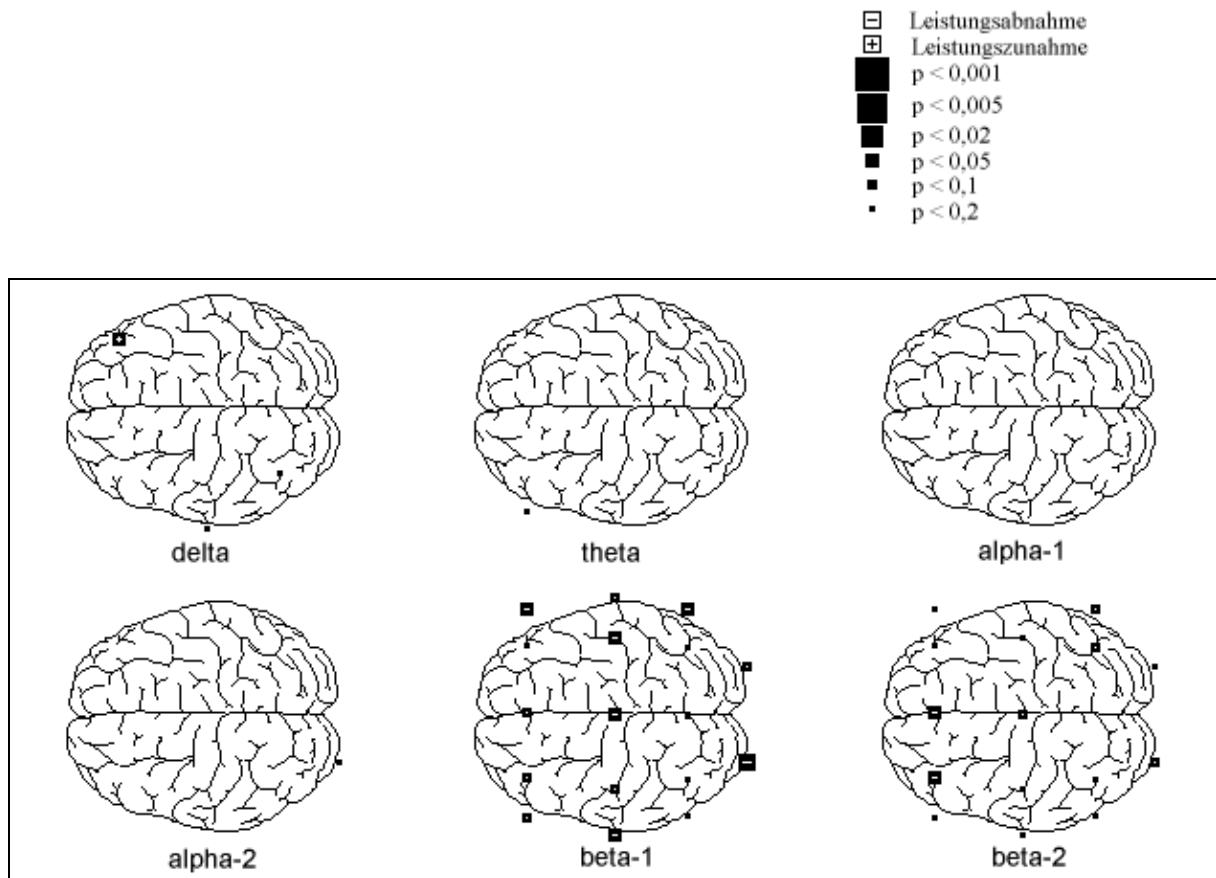
##### **5.3.2.1 Unterschiede bis zum steady state**

Erste signifikante Unterschiede traten bereits 2 Minuten nach Starten der Medikamenteninfusion (Remifentanyl und Midazolam) auf. Abbildung 35 zeigt eine Verrechnung der elektroenzephalometrischen Daten der Gruppe der niedrigen Dosierung gegen die der hohen Dosierung mittels des Wilcoxon-Mann-Whitney-Testes. Somit lassen sich die gezeigten Veränderungen folgendermaßen beschreiben:

Gruppenvergleich:

Die in der 7. Meßminute dargestellten Veränderungen in den Frequenzbändern  $\beta_1$ - und  $\beta_2$ , sowie in Delta sind nicht-signifikant (vgl. Abb. 35).





**Abbildung 35: Vergleich Gruppe A und B:**

**Topographische Statistik: 2. Minute der Einleitungsphase**

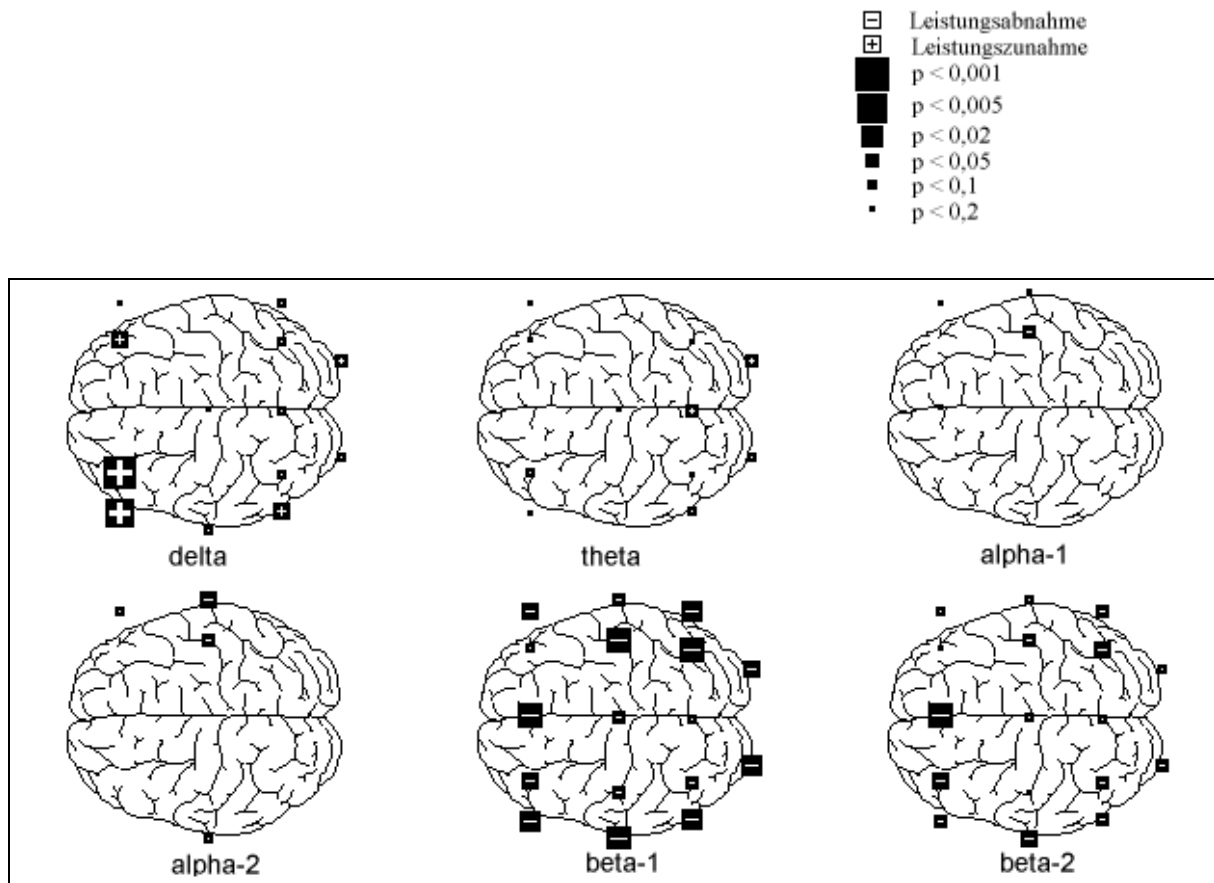
Statistische Auswertung der Topographie der zerebralen Leistungsänderung an den Einzelelektroden für jedes Frequenzband. Die absolute hirnelektrische Leistung jedes Ableitpunktes und jedes Frequenzbandes der Gruppe A wurde für die 2. Minute nach Beginn der Medikamentenapplikation (7. Meßminute) mit der 2. Minute nach Beginn der Medikamentenapplikation der Gruppe B mittels Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests verglichen.

Die Frequenzbänder waren definiert als: delta (1,25 – 4,50 Hz), theta (4,75 – 6,75 Hz), alpha-1 (7,00 – 9,50 Hz), alpha-2 (9,75 – 12,50 Hz), beta-1 (12,75 – 18,50 Hz), beta-2 (18,75 – 35,00 Hz).

Legende des Signifikanzniveaus oberhalb der Abbildung.

---

In der folgenden Meßminute zeigten sich im Vergleich beider Gruppen, signifikante Leistungsanstiege im Frontalhirnbereich des Frequenzbandes Delta. Die dargestellten Suppressionen in  $\beta 1$  und  $\beta 2$  sind als signifikant zu werten. Statistisch nicht-signifikante Veränderungen waren auch in den  $\alpha$ -Frequenzbändern und in Theta auszumachen. Die dargestellten Reaktionen waren in beiden Gruppen gleichgerichtet, allerdings waren sie in der Gruppe B stärker ausgeprägt als in der Gruppe A. Hinzu kam, daß durch die doppelte Dosierung der Medikamente deutlich mehr Hirnareale statistisch signifikant beeinflußt wurden als in der niedrigen Dosierung.



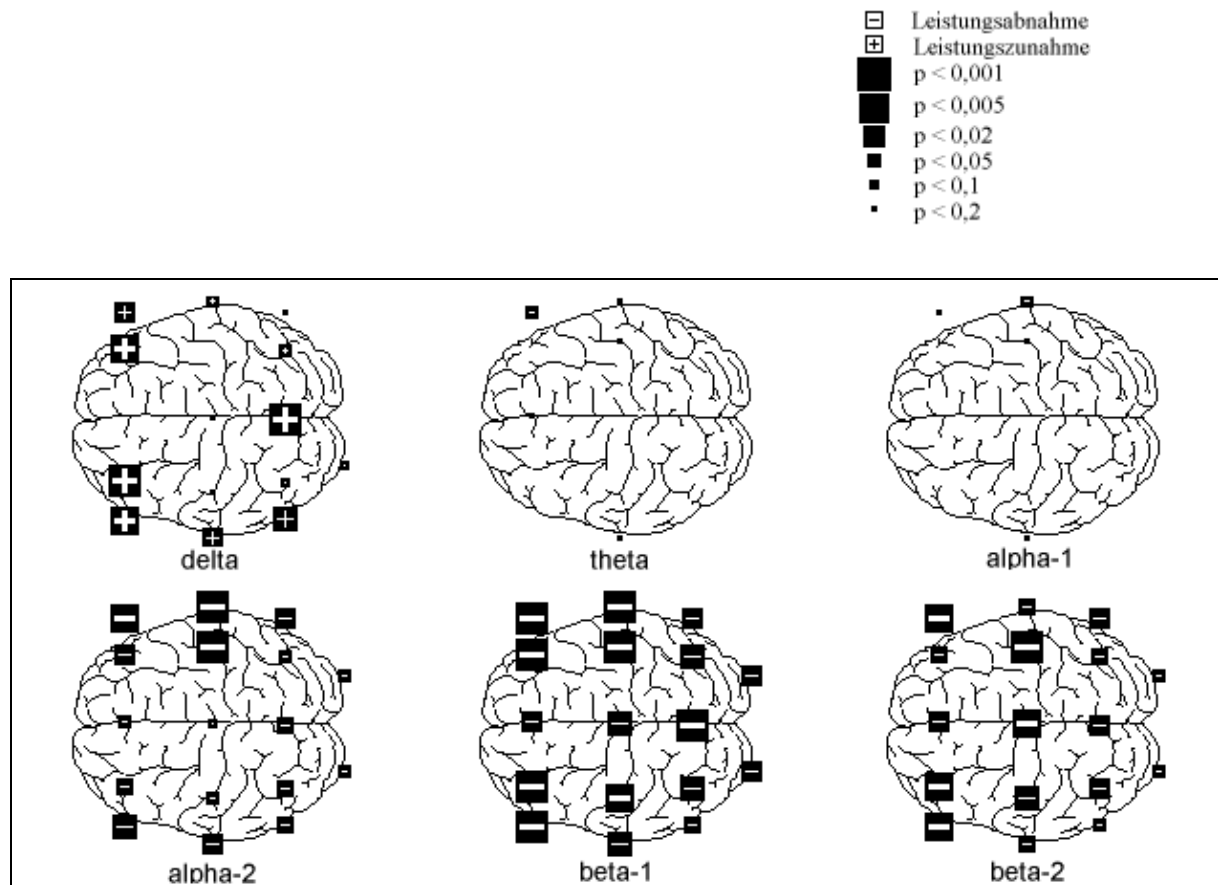
**Abbildung 36: Vergleich Gruppe A und B: Topographische Statistik: 3. Minute der Einleitungsphase**

Statistische Auswertung der Topographie der zerebralen Leistungsänderung an den Einzelelektroden für jedes Frequenzband. Die absolute hirnelektrische Leistung jedes Ableitpunktes und jedes Frequenzbandes der Gruppe A wurde für die 3. Minute nach Beginn der Medikamentenapplikation (8. Meßminute) mit der der 3. Minute nach Beginn der Medikamentenapplikation der Gruppe B mittels Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests verglichen.

Die Frequenzbänder waren definiert als: delta (1,25 – 4,50 Hz), theta (4,75 – 6,75 Hz), alpha-1 (7,00 – 9,50 Hz), alpha-2 (9,75 – 12,50 Hz), beta-1 (12,75 – 18,50 Hz), beta-2 (18,75 – 35,00 Hz).

Legende des Signifikanzniveaus oberhalb der Abbildung.

Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen traten in den folgenden Minuten noch deutlicher in den Frequenzbändern  $\alpha_2$ ,  $\beta_1$ - und  $\beta_2$  hervor. Es zeigten sich signifikante Veränderungen, die einer stärkeren Suppression dieser Frequenzbänder in der Gruppe B entsprechen. In dem Frequenzband Delta wurden die statistisch signifikanten Leistungsanstiege der Gruppe B im Vergleich zur Gruppe A deutlicher. Keine signifikanten Unterschiede zwischen den hirnelektrischen Leistungen beider Gruppen konnten im Theta- und  $\alpha_1$ -Frequenzband nachgewiesen werden.



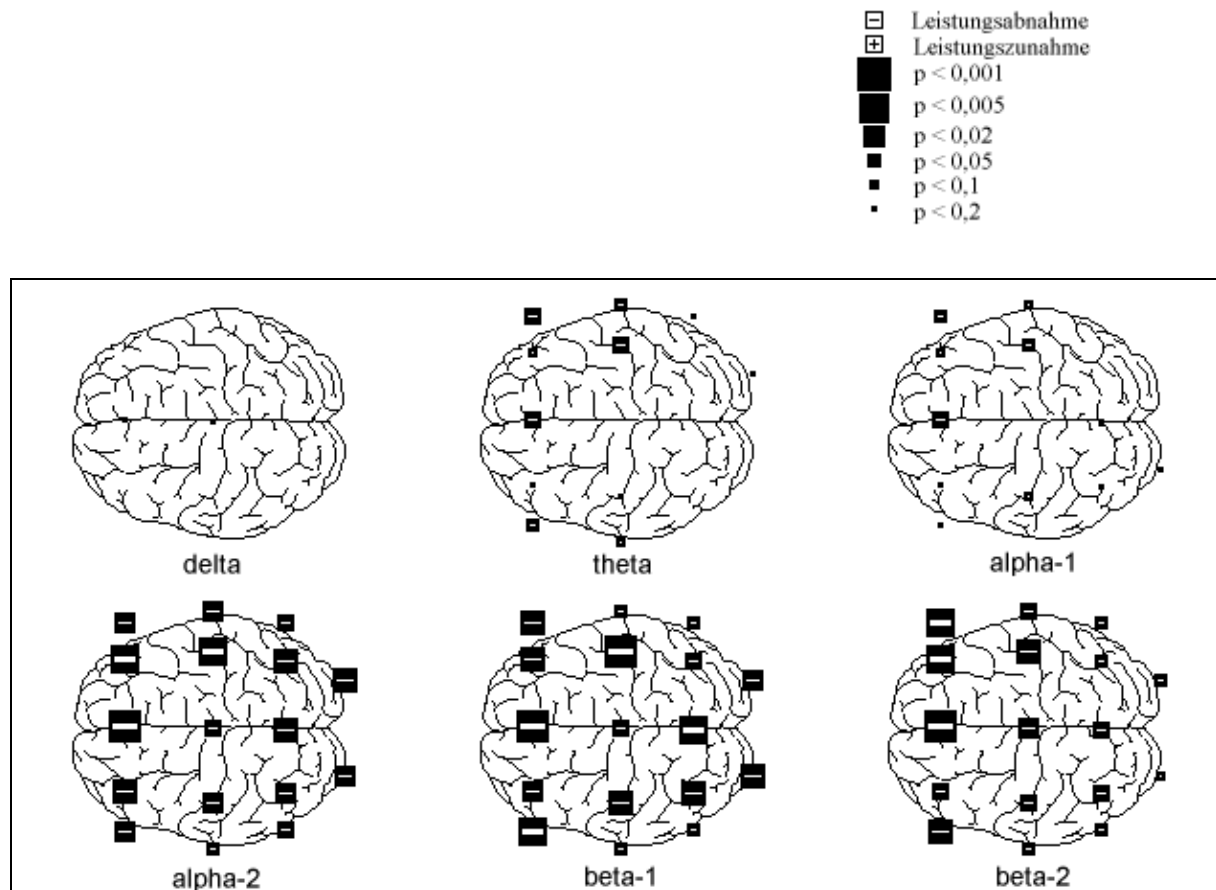
**Abbildung 37: Vergleich Gruppe A und B: Topographische Statistik: 5. Minute der Einleitungsphase**

Statistische Auswertung der Topographie der zerebralen Leistungsänderung an den Einzelelektroden für jedes Frequenzband. Die absolute hirnelektrische Leistung jedes Ableitpunktes und jedes Frequenzbandes der Gruppe A wurde für die 5. Minute nach Beginn der Medikamentenapplikation (10. Meßminute) mit der der 5. Minute nach Beginn der Medikamentenapplikation der Gruppe B mittels Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests verglichen.

Die Frequenzbänder waren definiert als: delta (1,25 – 4,50 Hz), theta (4,75 – 6,75 Hz), alpha-1 (7,00 – 9,50 Hz), alpha-2 (9,75 – 12,50 Hz), beta-1 (12,75 – 18,50 Hz), beta-2 (18,75 – 35,00 Hz).

Legende des Signifikanzniveaus oberhalb der Abbildung.

In der 14. Meßminute zeigte der Vergleich beider Gruppen, daß die Leistung im Delta-Frequenzband keine signifikanten Unterschiede aufwies. Im Theta- und  $\alpha 1$ -Frequenzband waren keine signifikanten Unterschiede zu verzeichnen. Die schnellen Bänder ( $\alpha 2$ ,  $\beta 1$  und  $\beta 2$ ) erhielten in der Gruppe B eine stärkere Suppression als in der Gruppe A und wiesen demzufolge zu diesem Meßzeitpunkt signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen auf.



**Abbildung 38: Vergleich Gruppe A und B: Topographische Statistik: 9. Minute der Einleitungsphase**

Statistische Auswertung der Topographie der zerebralen Leistungsänderung an den Einzelelektroden für jedes Frequenzband. Die absolute hirnelektrische Leistung jedes Ableitpunktes und jedes Frequenzbandes der Gruppe A wurde für die 9. Minute nach Beginn der Medikamentenapplikation (14. Meßminute) mit der der 9. Minute nach Beginn der Medikamentenapplikation der Gruppe B mittels Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests verglichen.

Die Frequenzbänder waren definiert als: delta (1,25 – 4,50 Hz), theta (4,75 – 6,75 Hz), alpha-1 (7,00 – 9,50 Hz), alpha-2 (9,75 – 12,50 Hz), beta-1 (12,75 – 18,50 Hz), beta-2 (18,75 – 35,00 Hz).

Legende des Signifikanzniveaus oberhalb der Abbildung.

### 5.3.2.2 Differenzen zwischen den Reaktionen auf verschiedene Stimuli

Aufgrund der oben bereits dargestellten Unterschiede beider Gruppen bis zur 15. Meßminute und durch die unterschiedliche Ausgangssituation des EEG war es nicht sicher möglich, zwischen der unterschiedlichen Dosierung und den durch die Stimuli verursachten Effekten zu unterscheiden.

### 5.3.3 Zusammenfassung der elektroenzephalographischen Ergebnisse

Unter Narkoseeinleitung kam es sowohl in der Gruppe A als auch in der Gruppe B zu signifikanten Leistungszunahmen in den Frequenzbändern theta und delta, sowie zu signifikanten Leistungsreduktionen in  $\alpha 1$  und  $\alpha 2$ ,  $\beta 1$  und  $\beta 2$ . Durch die doppelte Dosierung der Medikamente konnte man ein schnelleres Anfluten der Medikamente, sowie eine stärkere Beeinflussung einzelner Hirnareale erkennen.

Beim Setzen von anästhesiologischen Stimuli kam es im Rahmen der Intubation in der Gruppe A zu signifikanten Suppressionen im Frequenzband Delta und in  $\alpha 1$ . In Gruppe B kam es hierbei zu statistisch signifikanten Suppressionen in  $\alpha 1$  und Theta. Beim Legen der Magensonde und beim tiefen endotrachealen Absaugen waren keine signifikanten Veränderungen der hirnelektrischen Aktivität zu verzeichnen.

Über Unterschiede beim Setzen der anästhesiologischen Stimuli zwischen den Gruppen war aufgrund der differenten Ausgangssituationen keine



sichere Aussage möglich. Es war nicht möglich zu unterscheiden, ob die Veränderungen ursächlich auf die Dosisverdopplung oder auf die Stimuli zurückzuführen waren.

#### 5.3.4 Hämodynamischen Reaktionen auf das Setzen von anästhesiologischen Stimuli

Beim Vergleich der beiden Gruppen waren folgende Unterschiede der hämodynamischen Reaktionen nachweisbar:

- Nach Infusionsbeginn kam es in beiden Gruppen zu signifikanten Veränderungen des Blutdrucks im Sinne von Hypotonien, wobei die der Gruppe B quantitativ stärker ausfielen.
- Zum Zeitpunkt der Intubation kam es in der Gruppe der niedrigen Dosierung zu signifikanten Blutdruckanstiegen. Diese Reaktion war in der Gruppe der hohen Dosierung nicht nachweisbar.
- Durch das Legen der Magensonde kam es in keiner Gruppe zu signifikanten Blutdruckveränderungen.
- Im Verlauf der Untersuchung waren bei beiden Gruppen keine signifikanten Veränderungen der Herzfrequenz nachweisbar.

## **6 Diskussion**

### **6.1 Diskussion der Methoden**

#### **6.1.1 Auswahl der Patienten, Einschluß- und Ausschluß und Abbruchkriterien**

In die Untersuchung wurden Patienten eingeschlossen, welche sich entsprechend der in Kapitel 4.1 aufgeführten Ein- und Ausschlußkriterien einer Aortokoronaren-Bypass-Operation und / oder einem Klappenersatz unterziehen mußten. Die kardiochirurgischen Patienten sind aus anästhesiologischer Sicht von besonderem Interesse, weil sie aufgrund ihrer labilen kardialen Situation oftmals zu überschießenden hämodynamischen Reaktionen neigen [50], die durch anästhesiologische Streßreaktionen oder Medikamenten-Applikation provoziert werden können. Anzuführen sind hier vor allem Hyper- bzw. Hypotension, Herzrhythmusstörungen, sowie Brady- oder Tachykardien. Diese Faktoren stellen für einen kardial eingeschränkten Patienten eine potentielle Gefahr hinsichtlich einer myokardialen Ischämie und / oder einer akut auftretenden dekompensierenden Herzinsuffizienz dar [16;30;33;37;50;53;62;69]. Aufgrund der kardialen Beeinträchtigung neigen diese Patienten bei anästhesiologischen Stimulationen zu krisenhaften Blutdruck- und Frequenzanstiegen [69].

Die Ein-, Ausschluß- bzw. Abbruchkriterien dieser Untersuchung wurden so definiert, daß zu keinem Zeitpunkt eine vitale Gefährdung der

teilnehmenden Patienten bestand. Patienten mit neurologischen und / oder psychiatrischen Vorerkrankungen wurden ebenso aus der Untersuchung ausgeschlossen wie Patienten, die zentral wirksame Medikamente einnahmen. Primär muß bei diesen Patienten angenommen werden, daß sie ein EEG zeigen, welches durch die neurologische oder psychiatrische Grunderkrankung bzw. durch eine Einnahme zentral wirksamer Medikamente bereits beeinflußt ist. Instabile Angina-pectoris-Beschwerden führten zum Ausschluß aus der Untersuchung, weil bei diesen Patienten ein erhöhtes Risiko einer vitalen Gefährdung bestand. Ein Opiat- und / oder Benzodiazepinabusus in der Anamnese von potentiellen Teilnehmern der Untersuchung führte aufgrund der bestehenden Adaptation an höhere Dosen dieser Medikamente wegen des Verdachts auf Verfälschung der Daten zum Ausschluß.

Zum Abbruch der Untersuchung führte die Zufuhr zentral wirksamer Medikamente, weil man die folgenden Leistungsänderungen im EEG nicht mehr einer bestimmten Reaktion zuordnen konnte. Akut auftretende Angina-pectoris-Beschwerden führten ebenso zum Abbruch wie neu aufgetretene ST-Strecken-Veränderungen und Arrhythmien bei gleichzeitiger Verschlechterung der Hämodynamik.

#### 6.1.2 Auswahl des Narkoseverfahrens, der Narkosemedikamente sowie deren Dosierung

Bereits in anderen Untersuchungen wurden die Opioidabkömmlinge Fentanyl, Sufentanil und Alfentanil teilweise in Kombination mit Midazolam bei kardiochirurgischen Operationen erfolgreich eingesetzt

[29;62;69]. Dadurch konnten die jeweiligen Vor- bzw. Nachteile der einzelnen Kombinationen anhand der klinischen Reaktionen der Patienten erkannt werden.

Demnach ist es sinnvoll, Remifentanil in Kombination mit Midazolam bei dieser Patientengruppe anzuwenden, um Vergleiche und Unterschiede zu herkömmlichen Kombinationen herausarbeiten zu können. Beachtenswert sind hierbei Korrelationen zu den bereits erwähnten hämodynamischen Parametern auch hinsichtlich einer möglichen Reaktion auf die anästhesiologischen Stimuli.

Remifentanil ist ein relativ neues Opioid aus der Gruppe der 4-Anilinopiperidine und wird im Gegensatz zu den herkömmlichen Opioiden durch endogene Esterasen metabolisiert. Hieraus ergeben sich Vorteile gegenüber den klassischen Opioiden: geringere Akkumulationsgefahr, bessere Steuerbarkeit und Anwendung bei hepatischen Vorerkrankungen [4;16-19;22;23;32;43;47;53;66;67]. Remifentanil ist ein sehr kurzwirksames Opioidderivat, das bereits in der Kardioanästhesie zum Einsatz kommt [23;50;53;54;69].

Hinsichtlich der pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Eigenschaften konnte durch Egan et al. [18;19] und Glass [23] nachgewiesen werden, daß Remifentanil hinsichtlich seiner analgetischen Potenz bessere Wirksamkeit zeigte als seine Vorgänger. Egan beschrieb eine 19 fach höhere analgetische Potenz als Alfentanil, Glass sogar eine 20- bis 30-fache analgetische Potenz.

Die postoperative atemdepressorische Komponente wurde von Egan et al. [18] und Philip [47] aufgrund der kurzen Halbwertszeit als geringfügig eingeschätzt. Beachten muß man bei der Anwendung dieses Analgetikums,

daß die Eliminationshalbwertszeit ( $t_{1/2\alpha}$ ) mit 5-14 min kurz ist und somit eine postoperative Analgesie durch andere Medikamente gewährleistet sein muß [43;47].

Bezüglich der beschriebenen hämodynamischen Effekte (Blutdruck- und Frequenzveränderungen) sind in der Literatur unterschiedliche Ergebnisse zu finden: Zur Kombination bei einer abgewandelten Neuroleptanästhesie wurde dem Remifentanyl das Sedativum Midazolam hinzugefügt. Midazolam ist ein kurzwirksames Benzodiazepinderivat und bewirkt nach Beobachtungen von Müller [45] und Russell [54] bei Narkoseeinleitung einen signifikanten Blutdruckabfall bei konstanter Herzfrequenz.

Allgemein bekannte Benzodiazepin-Effekte auf das EEG, und zwar Leistungsreduktionen in  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ , sowie in  $\beta_1$  und Leistungsanstiege in  $\beta_2$  [70] sind auch durch Veselis [65] und Fink [21], sowie Greenblatt [26], Kochs [35], Reves [52] und Mandema [41;42] bei Verwendung von Midazolam nachgewiesen. Zu zerebralen Veränderungen zählen in der Gruppe der Opioide und hier im Speziellen bei Anwendung von Remifentanyl, ein Leistungsanstieg im Frequenzband Delta [28].

### 6.1.3 Topographische Elektroenzephalometrie

Das perioperative elektroenzephalographische Monitoring ist im klinischen Alltag der Anästhesie etabliert. Zu Beginn des Zeitalters der zerebralen Überwachung war der zuständige Anästhesist auf die Kenntnisse der Auswertung des rohen, unverarbeiteten EEG's angewiesen. Nach

jahrzehntelanger Weiterentwicklung ist es heute mittels computergestützter Verarbeitung der Signale möglich, eine schnelle Auswertung der Daten vorzunehmen und bereits intraoperativ Maßnahmen zu ergreifen, die der vorliegenden Situation adäquat angepaßt sind.

Mittels eines Analog-Digital-Wandlers ist es nun auch möglich, die Wandlung des EEG-Signals in unmittelbarer Elektrodennähe vorzunehmen und somit die elektrischen Störungen durch andere elektrische Geräte im Operationssaal zu minimieren. Effekte, die im EEG nachgewiesen wurden, können nun auch topographisch einzelnen [6;7;31;70] Hirnabschnitten bzw. einer Hemisphäre zugeordnet werden [1].

Die intraoperative Wachheit, die „awareness“ stellt ein großes Problem in der Anästhesie dar. Bis zum heutigen Zeitpunkt ist es noch nicht möglich eine Narkosetiefe zu definieren und somit zu bestimmen. Kardiochirurgische Patienten berichten gehäuft über intraoperative Wachheitserlebnisse [8;25]. Diese traten besonders bei hochdosierten Opioid-Mononarkosen auf [44]. Um solche „awareness“-Reaktionen zu minimieren bzw. zu vermeiden und um eine erhöhte intraoperative Sicherheit des Patienten zu gewährleisten, wird ein zusätzliches zerebrales Monitoring benötigt [33-35].

#### 6.1.4 Auswertung hämodynamischer Daten

An zuvor festgelegten Zeitpunkten wurden die hämodynamischen Parameter während der Narkoseeinleitung protokolliert. Von besonderem Interesse aus

anästhesiologischer Sicht sind Blutdruckveränderungen und Abweichungen der Herzfrequenz (vgl. 6.1.1) beim Setzen von anästhesiologischen Stimuli. Zur Auswertung der Daten wurden neben der Standardabweichung und dem Median, dem Minimum und Maximum zu den definierten Zeitpunkten auch die Veränderungen im zeitlichen Verlauf bezüglich ihrer Signifikanz untersucht.

#### 6.1.5 Statistische Verfahren

Die Auswertung der elektroenzephalographischen Daten erfolgte hinsichtlich der Fragestellung mittels zwei verschiedener statistischer Auswerteverfahren.

Für einen Vergleich der Daten an verschiedenen Zeitpunkten innerhalb einer Gruppe wurde der zweiseitige Test nach Dixon und Mood herangezogen. Die Auswertung der Daten zwischen den beiden Gruppen an definierten Zeitpunkten erfolgte mittels des Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests [55].

Die bei der Auswertung der Daten auftretende Problematik der multiplen Signifikanztests wurde von Abt für das topographische EEG bereits erarbeitet [1]. Seiner Aussage zufolge wurde die Bonferroni-Adjustierung für diese Datenauswertung verworfen und anstelle dessen die „deskriptive Datenanalyse“ in Verbindung mit dem Prüfverfahren nach Hailperin-Rüger eingesetzt [1;2]. Ausschlaggebend ist hierbei der Gedanke, daß die Daten der nahe beeinander liegenden EEG-Ableitpunkte nicht vollständig unabhängig voneinander sind. Dies ergibt sich aus der Natur des EEG-Signals als

---

biologischen Parameter. Mittels des oben angeführten Prüfverfahrens ist es nun möglich, medizinisch relevante und plausible Muster von signifikanten p-Werten zu identifizieren und sie dementsprechend zu interpretieren. Es darf hierbei nicht außer Acht gelassen werden, daß die Daten nicht auf einer einzelnen Nullhypothese bestehen, es ist folglich unzulässig, daß vom Ergebnis einer einzelnen EEG-Elektrode auf das Annehmen oder Ablehnen dieser Nullhypothese geschlossen werden kann. Demzufolge wurde in der vorliegenden statistischen Auswertung das System der „deskriptiven Datenanalyse“ angewandt [1;2].

Die statistische Auswertung der hämodynamischen Parameter erfolgte nach Überprüfung der Normalverteilung. Für die statistische Berechnung der Daten wurde der zweiseitige Test nach Dixon und Mood [55] angewandt. Dieser Test erlaubt eine zuverlässige Aussage hinsichtlich eines Vergleichs der Daten innerhalb der Gruppe.

Ebenfalls wurde ein Vergleich der einzelnen Daten zwischen den beiden Gruppen berechnet. Angewendet wurde zu diesem Zweck der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test [55].



## 6.2 Diskussion der Ergebnisse

### 6.2.1 Ergebnisse der Topographischen Elektroenzephalometrie

#### 6.2.1.1 Zerebrale Reaktionen bis zum steady-state

Die Einleitungsphase entspricht definitionsgemäß dem Zeitraum 05. - 14. Meßminute, also nach Ableiten der fünfminütigen Referenzzeit bis zum Erreichen des steady-state.

In beiden Gruppen kommt es nach Starten der Infusion zu signifikanten Leistungsanstiegen in den langsamen Frequenzbändern Delta und Theta, sowie zu Leistungsabnahmen in den schnellen Frequenzbändern  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$ ,  $\beta 1$  und  $\beta 2$ . Während das steady-state in der Gruppe A erst in der 12.-13. Meßminute erreicht wurde, konnte es in der Gruppe B bereits in der 10.-11. Meßminute erzielt werden. Somit wird ein steady-state der hirnelektrischen Leistung durch eine höhere Dosierung und demzufolge ein schnelleres Anfluten der Narkosemedikamente früher erreicht. Egan [18] führte eine Untersuchung mit Remifentanyl im Vergleich zu Alfentanyl durch. Hierbei zeigten sich im EEG Leistungsanstiege im Frequenzband Delta. Haidar [28] beschreibt EEG Reaktionen im Sinne von Deltafrequenzanstiegen bei Narkoseeinleitung von Ratten mit Remifentanyl. Ähnliche zerebrale Reaktionen konnten auch durch Sebel [60] bei einer hochdosierten Fentanyl-Narkose im EEG von Menschen dargestellt werden. Sebel erkannte eine Leistungsreduktion im Frequenzband  $\alpha$ , während in Theta und Delta Leistungsanstiege zu verzeichnen waren. Stephan [62] konnte bei einer hochdosierten Sufentanil-Narkose Leistungsabfälle in den hohen Frequenzen

und Leistungsanstiege in den niedrigen Frequenzbändern nachweisen. Somit kann man sagen, daß Opioide im EEG ähnliche Auswirkungen aufweisen. Zerebrale Reaktionen auf Benzodiazepine sind weitreichend untersucht und es zeigen sich immer Leistungsanstiege im Frequenzband  $\beta$  [3;21;26;35;41;42;48]. Zickmann [69-71] differenziert dies noch weiter, in dem er die Reaktionen von Midazolam auf das EEG in den Frequenzbereich zwischen 18,75 – 35 Hz zuweist. Dies entspricht dem Frequenzband  $\beta_2$ .

#### 6.2.2 Zerebrale Reaktionen auf anästhesiologische Stimuli

Die Annahme, daß anästhesiologische Maßnahmen für einen Patienten in Narkose nicht schmerzlos sind, konnte durch hämodynamische Korrelationen (Tachykardie und Hypertension) bereits von Prys-Roberts, Low, Thompson, sowie White nachgewiesen werden [40;50;64;68]. Prys-Roberts berichtet über eine Untersuchung von Hypertonikern bei Narkoseeinleitung. Er erkannte, daß unbehandelte Hypertoniker mit ausgeprägteren Hypertensionen und Tachykardie auf eine orotracheale Intubation reagierten als behandelte und daß diese im Vergleich quantitativ mehr Narkose benötigten. Diese Untersuchung ist grundlegend für Narkosen bei kardiochirurgischem Patientenklientel, weil ein Hypertonus als Risiko für eine KHK bekannt ist. Zerebrale Reaktionen auf diese anästhesiologischen Manipulationen wurden durch White [68] dargestellt. Er beobachtete die Korrelation einer Zunahme der EEG-Aktivität und signifikanten hämodynamischen Reaktionen im Sinne eines Herzfrequenzanstieges und eine Zunahme des Blutdrucks unter

Intubation. Solche Reaktionen konnten auch von Zickmann et. al. [70] nachgewiesen werden.

#### 6.2.2.1 Reaktionen auf Intubation

Im Rahmen der Intubation kam es zu einer signifikanten Leistungsreduktion in den Delta- und  $\alpha$ 1-Frequenzbändern. Allerdings waren diese Veränderungen nur in der Gruppe A vorhanden. In der Gruppe B kam es zu keinen signifikanten Leistungsveränderungen unter der Intubation. Diesen Unterschied zwischen den Dosierungen kann man auf eine eventuell unzureichende Analgesie / Anästhesie in der Gruppe A zurückführen, weil die dargestellten zerebralen Reaktionen auf ein „wacher-werden“ der Patienten schließen lassen. Solche Arousal-Reaktionen wurden bereits von Bischoff [6-8;63] erwähnt und sind durch eine Zunahme der schnellen EEG-Frequenzbänder und eine Leistungsreduktion in den langsamen Frequenzbändern mit einer Amplitudenabnahme charakterisiert. Sebel [60] und Bovill [10] hingegen berichten über keine Leistungsveränderungen im EEG unter Intubation.

#### 6.2.2.2 Reaktionen auf das Legen der Magensonde

Ebenso wie die Intubation ist auch das Legen der Magensonde eine schmerzhaft anästhesiologische Maßnahme. Weder in der Gruppe A noch in der Gruppe B waren signifikante Reaktionen auf das Legen der Magensonde nachweisbar. Dieser Effekt ist entweder auf ein geringeres Schmerzpotential durch das Legen der Magensonde oder auf eine adäquate Analgesie durch Remifentanyl zurückzuführen.

#### 6.2.3 Häodynamische Reaktionen auf anästhesiologische Stimuli

Die Veränderungen der Häodynamik ist ein sehr sensibler Parameter für eine ausreichende Analgesie bzw. Anästhesie. Anhand von Herzfrequenz- und Blutdruckreaktionen können eine unzureichende Analgesie und / oder Anästhesie erkannt werden. Einschränkend muß man anführen, daß die Aussagekraft dieses Systems aufgrund der Sensibilität der Parameter (Beeinflußbarkeit durch Medikamentengabe, kardiale Vorerkrankungen) nur eingeschränkt verwertbar ist. In der Literatur gibt es unterschiedliche Meinungen hinsichtlich der häodynamischen Wirkungen von Remifentanyl. Egan [18] beschreibt bei kardiochirurgischen Patienten keine signifikanten Blutdruckveränderungen, während Glass [23] auf geringe Blutdruckabfälle und Bradykardien hinweist und Gold [24] in der Kombination von Remifentanyl mit Midazolam sowohl signifikante Blutdruck- als auch Herzfrequenzabfälle beobachtete. Ebenfalls über

signifikante Hypotensionen und Bradykardien bei kardiochirurgischen Patienten berichtete DeSouza [13] in einer Korrespondenz. Remifentanil kann bei kardial vorerkrankten Patienten einen signifikanten Blutdruckabfall bewirken, der zu lebensbedrohlichen Situationen führen kann [22;23;54]. Hämodynamische Reaktionen auf die intravenöse Gabe von Benzodiazepinen, insbesondere von Midazolam wurde von Reves [52] beschrieben. Er beobachtete einen Blutdruckabfall mit folgendem Herzfrequenzanstieg. Müller [45] hingegen konnte bei intravenöser Gabe von Midazolam sowohl Blutdruck- als auch Herzfrequenzabfälle nachweisen. Bei Hypertonikern zeigte er zusätzlich eine Abnahme des Pulmonalarteriellen Drucks. Gold [24] erkannte bei Monogabe von Remifentanil Blutdruck- und Herzfrequenzabfälle. In der Kombination mit Midazolam waren diese Reaktionen verstärkt nachweisbar.

#### 6.2.3.1 Reaktionen bis zum steady-state

Die Narkoseeinleitung mit Remifentanil und Midazolam in dieser Untersuchung führte sowohl in Gruppe A als auch in Gruppe B zu signifikanten Blutdruckabfällen, wobei diese in der Gruppe B quantitativ stärker ausfielen (vgl. Kap. 5.1.4.1 und 5.2.4.1). Diese Ergebnisse stimmen mit den Aussagen von Glass [23] überein, der schon 1993 erkannte, daß Remifentanil signifikante Auswirkungen auf das kardiovaskuläre System besitzt und in einer hohen Dosierung zu starken Blutdruckabfällen führen kann. Auch Gold [24] konnte nachweisen, daß die Kombination von

Remifentanyl und Midazolam zu signifikanten Blutdruck- und Herzfrequenzabfällen führte. Im Gegensatz dazu fand die Arbeitsgruppe von Egan et al. [18;19] keine zusätzlichen signifikanten hämodynamischen Effekte, im Sinne von Bradykardie, Tachykardie, Hypo- oder Hypertension. Signifikante Veränderungen bezüglich der Herzfrequenz konnten in der vorliegenden Untersuchung im Gegensatz zu Russell [54] weder in der Gruppe A noch in der Gruppe B nachgewiesen werden. Es traten Herzfrequenzveränderungen in beiden Gruppen auf, die im Bereich von 5 – 6 % lagen. Diese Reaktionen lassen sich auf die Stimulation des Vagus durch Opioide zurückführen, der eine Reflextachykardie verhindert. Auch die Gabe von Pancuronium, das ursprünglich eine Tachykardie hervorrufen kann, bewirkt in diesem Fall keinen Herzfrequenzanstieg. Als weiteres kommt es durch die Gabe der Benzodiazepine zu einer Vasodilatation, die die Blutdruckabfälle bei fehlender Reflextachykardie verstärken [45]. Über ähnliche Beobachtungen berichten auch andere Autoren. Während Gold [24], DeSouza [13], Sebel [61] und Thompson [64] bei Anwendung von Remifentanyl in unterschiedlichen Dosierungen über hämodynamische Reaktionen im Sinne von Hypotension und Bradycardien berichten, zeigt Philip [47] nur eine Bradycardie. Russell [54] hingegen berichtet über eine Hypotonie mit stabilen Herzfrequenzverhältnissen.

#### 6.2.3.2 Reaktionen auf Intubation

Im Rahmen der Intubation kam es in der Gruppe A zu signifikanten Blutdruckanstiegen, dies ließ sich in der Gruppe B nicht nachweisen.

Der Blutdruckanstieg in der Gruppe A ist ein Zeichen für eine unzureichende Anästhesie / Analgesie. Ein mit dieser Reaktion verbundener Anstieg der Herzfrequenz ist nicht zu verzeichnen, weder in der Gruppe A noch in der Gruppe B. Ein Anstieg der Herzfrequenz war zwar tendentiell vorhanden, jedoch war eine Signifikanz nicht nachweisbar. Die von Glass [23] beschriebene Dosisabhängigkeit der Analgesie läßt sich hierbei nachvollziehen. Thompson [64] berichtet bei Narkoseeinleitung mit Remifentanil und Disoprivan von einer Tachykardie und Hypertension unter Intubation. Hierbei wurden ähnliche Dosierungen von Remifentanil wie in der vorliegenden Untersuchung verwendet. Im Gegensatz dazu fanden Sebel und Bovill [9;10;60] keine hämodynamischen Reaktionen auf eine orotracheale Intubation.

#### 6.2.3.3 Reaktionen auf das Legen der Magensonde

Das Legen der Magensonde führte in keiner Gruppe zu signifikanten Blutdruck- oder Herzfrequenzveränderungen. Demzufolge kann man annehmen, daß die Manipulation aufgrund der fehlenden Laryngoskopie nicht so schmerzhaft ist, wie die der Intubation [40;50]. Als weiteren Punkt kann man eine ausreichende Analgesierung beider Gruppen in Betracht ziehen.

### 6.3 Beantwortung der Fragestellungen der Untersuchung

Die Fragestellungen der Untersuchung lassen sich nach der Auswertung der hämodynamischen und elektroenzephalographischen Daten eindeutig beantworten:

- Während der Gabe von Remifentanyl und Midazolam in zwei unterschiedlichen Dosierungen treten sowohl zerebrale als auch hämodynamische Veränderungen auf.
- Zerebral treten sowohl in der Gruppe A als auch in der Gruppe B bei Narkoseeinleitung Leistungsanstiege in den hochfrequenten Frequenzbändern und Leistungsreduktionen in den niederfrequenten Anteilen des Leistungsspektrums auf.
- Durch die Infusion der doppelten Menge der Narkosemittel, fluten die Medikamente schneller an und es wird früher ein steady-state erreicht.
- In beiden Dosierungen kommt es bei Narkoseeinleitung zu signifikanten Blutdruckabfällen.
- In der Gruppe B kommt es bei Narkoseeinleitung zu signifikanten Blutdruckabfällen, welche teilweise mit blutdruckstabilisierenden Medikamenten behandelt werden mußten. In der niedrigen Dosierung wurden keine kreislaufsteigernden Medikament benötigt.
- In der Gruppe A kommt es im Rahmen der Intubation zu zerebralen Veränderung im Sinne eines „wacher-werdens“.



- Zerebral treten im Rahmen der Intubation in der Gruppe A Leistungsanstiege in den hochfrequenten Frequenzbändern und Leistungsreduktionen in den niederfrequenten Anteilen des Leistungsspektrums auf.
- Zeitgleich zur Intubation treten in der Gruppe A signifikante Blutdruckanstiege bei stabilen Herzfrequenzverhältnissen auf. Somit sind diese Veränderungen – zerebral und hämodynamisch – so zu interpretieren, daß die Analgesie und Anästhesie zu diesem Zeitpunkt des Stimulus nicht ausreichend war.
- Zum Zeitpunkt des Stimulus „Magensondelegen“ treten in der Gruppe A keine signifikanten zerebralen und hämodynamischen Reaktionen auf.
- Im Rahmen der Intubation und dem Legen der Magensonde kam es in der Gruppe B zu keinen signifikanten zerebralen oder hämodynamischen Veränderungen.

Vergleicht man beide Dosierungen miteinander fallen Unterschiede auf:

Die Gruppe A zeigt „awareness“-Reaktionen, erkennbar durch die zerebralen und hämodynamischen Veränderungen. Jedoch treten keine behandlungsbedürftigen Blutdruckabfälle bei Narkoseeinleitung auf. Die Gruppe B zeigt keine „awareness“-Reaktionen, reagiert jedoch bei Narkoseeinleitung mit signifikanten, teils interventionsbedürftigen Blutdruckabfällen. Somit bleibt die Frage der Dosierung erstmal bestehen. Soll man „awareness“-Reaktionen vermeiden und bei kardial vorerkrankten Patienten die signifikanten Blutdruckabfälle verantworten oder eine

„flachere“ Narkose führen, die Hämodynamik bei Narkoseeinleitung relativ stabil halten, aber eine überschießende hämodynamische Reaktion auf anästhesiologische Stimuli riskieren? Eine Frage, die individuell gestellt und beantwortet werden muß. Hilfreich ist sicherlich die intraoperative Ableitung eines Topographischen Elektroenzephalogramms. Hierdurch kann man „awareness“-Situationen erkennen, bzw. vorbeugen. Eine sicherlich sinnvolle Maßnahme, mit der man zwar noch nicht die Narkosetiefe direkt bestimmen kann, aber sie stellt einen weiteren Punkt für die sichere Narkoseführung dar - nicht nur bei kardiochirurgischen Patienten.

## 7 Zusammenfassung

Diese Untersuchung beschäftigte sich mit Fragen der zerebralen und hämodynamischen Reaktionen unter Narkoseinduktion mit Remifentanyl und Midazolam bei kardiochirurgischen Patienten. Es wurden zwei Dosierungen untersucht, eine „Standarddosierung“ (Gruppe A) und einer Verdopplung der Dosierung der in Gruppe A angewendeten Medikamente. Es wurden entsprechend zwei Gruppen gebildet, auf die randomisiert je 20 Patienten verteilt wurden. Die biometrischen Daten der beiden Gruppen waren vergleichbar.

Neben einem standardisiertem Monitoring wurde dem Patienten zusätzlich ein topographisches EEG abgeleitet. Nach einer 5-minütigen Referenzzeit begann die Zufuhr der Medikamente via Perfusor. Hierbei traten signifikante Blutdruckabfälle in beiden Gruppen auf, wobei diese bei doppelter Dosierung quantitativ stärker ausfielen, als bei niedriger Dosierung. Remifentanyl ruft als Nebenwirkung Blutdruckabfälle hervor. So ist es nachvollziehbar, daß es in einer höheren Dosierung verabreicht, auch einen stärkeren Blutdruckabfall hervorrufen kann. Lediglich in der Gruppe B traten behandlungsbedürftige hypotone Reaktionen auf. Die betroffenen Patienten waren zu keinem Zeitpunkt vital gefährdet. Hinsichtlich der Anflutgeschwindigkeit waren Unterschiede zwischen den beiden Dosierungen nachweisbar. Die Gruppe der hohen Dosierung erreichte schneller ein steady-state als die der niedrigen Dosierung. Zurückführen ließ sich dies gleichfalls auf die doppelte Dosis pro Zeiteinheit. In beiden

Gruppen zeigte das EEG Leistungsanstiege in den Frequenzbändern Delta und Theta. In den höherfrequenten Anteilen des Leistungsspektrums ( $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$ ,  $\beta 1$  und  $\beta 2$ ) traten Leistungsreduktionen auf. Diese elektroenzephalometrischen Reaktionen lassen Rückschlüsse auf die Wirkung und den Wirkort der Medikamente zu. Sowohl Remifentanyl, als auch Midazolam sind demzufolge Medikamente, die eine Dämpfung der hirnelektrischen Aktivität erzeugen. Die Kombination von Remifentanyl und Midazolam bewirkt zusätzlich eine Suppression des schnellen  $\beta 2$ -Frequenzbandes. Midazolam alleine angewendet, bewirkt eine für Benzodiazepine typische Aktivierung der hirnelektrischen Aktivität dieses Frequenzbandes [21;26;35;41;42;48;52;65]. Demzufolge sind die nachgewiesenen Suppressionen als Reaktionen auf Remifentanyl zurückzuführen.

Vor dem Setzen der anästhesiologischen Stimuli wurde die Zufuhr von Midazolam gestoppt, Remifentanyl wurde bis zum Ende der Untersuchung kontinuierlich zugeführt, um eine ausreichende Analgesie zu erhalten.

Das Setzen anästhesiologischer Stimuli (Intubation, Legen einer Magensonde) führte zu folgenden zerebralen und hämodynamischen Veränderungen:

Zum Zeitpunkt der Intubation (15.Minute) kam es in der Gruppe A zu signifikanten Blutdruckanstiegen. Diese Reaktion war in der Gruppe B nicht nachzuvollziehen. Trotz der eingeschränkten Beurteilbarkeit kann man Schlußfolgerungen hinsichtlich einer unzureichenden Analgesierung und / oder Sedierung ziehen. In der Gruppe A liegt eine unzureichende Analgesie / Sedierung vor. Die Blutdruckanstiege sind als Reaktionen auf die Intubation zu werten [40;50;64].

Ebenfalls nur in der Gruppe A kam es zum Zeitpunkt der Intubation zu signifikanten Veränderungen der hirnelektrischen Aktivität. Hier traten Leistungsreduktionen in den Delta- und  $\alpha 1$ -Frequenzbändern auf. Diese Leistungsreduktionen, die nur in der niedrigen Dosierung auftraten, zeigen eine Tendenz der zerebralen Aktivität in Richtung „wacher-werden“ des Patienten.

Schlußfolgerung auf die signifikanten Blutdruckanstiege und die Veränderungen der hirnelektrischen Leistung zum Zeitpunkt der Intubation im Sinne von arousal-Reaktionen ist, daß die Sedierung und / oder die Analgesierung in der Gruppe der niedrigen Dosierung zum Zeitpunkt der Intubation nicht ausreichte, um dem Patienten eine schmerzfreie Intubation zu ermöglichen. In der Gruppe B waren diese Reaktionen nicht nachweisbar.

Das Legen der Magensonde verursachte im hämodynamischen Bereich weder in der niedrigen, noch in der hohen Dosierung signifikante Veränderungen. Gleichfalls kam es weder in der Gruppe A noch in der Gruppe B zu signifikanten elektroenzephalometrischen Veränderungen auf diesen Stimulus.

Hierbei stellt sich nun die Frage, ob das Legen der Magensonde einen geringeren Stimulus für den Patienten darstellt, oder ob zu diesem Zeitpunkt bereits im Serum ein solches Sättigungsniveau von Midazolam und Remifentanyl erreicht ist, daß eine ausreichende Sedierung in beiden Dosierungen vorhanden ist. Erfahrungsgemäß stellt eine orotracheale Intubation einen stärkeren Schmerzreiz durch die Larygoskopie dar, als das Legen einer transnasalen Magensonde. Dies läßt sich anhand klinischer

Erfahrungen auf Intensivstationen belegen [40;50]. Das Legen transnasaler Magensonden tolerieren Patienten auch ohne Gabe von Schmerzmedikamenten, wobei eine Intubation eines wachen, nicht analgosedierten Patienten unmöglich ist. Das Erreichen eines Sättigungsniveaus von Remifentanyl im Serum ist schwierig, man benötigt hierzu sicherlich höhere Dosierungen als jene, die verwendet wurden, um die Kapazität der Esterasen zu erschöpfen. Midazolam hingegen kann bereits durch Umverteilungsvorgänge in das zweite und dritte Kompartiment ein Sättigungsniveau erreicht haben. Einen endgültigen Nachweis welcher Faktor nun die entscheidende Rolle spielt, ist nicht zu klären.

Als Fazit dieser Untersuchung kann man sagen, daß Remifentanyl und Midazolam bei kardiochirurgischen Patienten eine gute Kombinationsmedikation zur Narkoseeinleitung darstellt [4]. Allerdings muß man festhalten, daß es von der Qualität der Narkose hinsichtlich der Hypnose und Analgesie besser wäre, die hohe Dosierung von Remifentanyl und Midazolam zu benutzen, um eine adäquate Narkose zu gewährleisten und eine „awareness“ zu vermeiden. Andererseits darf man bei einer kardial gefährdeten Patientengruppe die Nebenwirkungen wie Hypotonien mit fehlenden Reflextachykardien nicht außer Acht lassen. Somit stellt die Dosierung der gewählten Medikamentenkombination eine schwierige Entscheidung mit Risikoabwägung für den Anästhesisten dar, welche individuell entschieden werden muß. Hilfreich bei der Narkoseführung kardiochirurgischer Patienten ist sicherlich das routinemäßige Ableiten eines Topographischen EEG's. Narkosetiefe kann zwar auch mit dessen Hilfe noch nicht bestimmt werden, allerdings stellt diese Methode einen weiteren

Punkt für eine sichere Narkoseführung hinsichtlich der Vermeidung von „awareness“-Reaktionen dar [15;33-35;56;57].

**8 Tabellenanhang****Gruppe A**

Systolischer Arterieller Blutdruck (mmHg)

Zeitachse	Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung	Median	Minimum	Maximum
0	140,88 $\pm$ 25,56	132,5	104	183
1	143,94 $\pm$ 26,83	140	103	187
6	141,63 $\pm$ 26,51	132	104	187
8	133,88 $\pm$ 25,63	130,5	89	167
10	116,63 $\pm$ 29,76	119,5	72	180
14	99,63 $\pm$ 17,81	97,5	73	144
15	99,44 $\pm$ 14,41	98	76	132
16	114,56 $\pm$ 20,29	110	84	155
20	102,13 $\pm$ 12,95	100	82	125
25	100,25 $\pm$ 11,77	98,5	80	128
26	107,88 $\pm$ 21,62	100	85	176
30	108 $\pm$ 14,84	103,5	85	139
31	110,38 $\pm$ 17,35	104	89	146
34	111,43 $\pm$ 15,13	106,5	91	146
35	109,56 $\pm$ 18,83	105,5	83	156

Diastolischer Arterieller Blutdruck (mmHg)

Zeitachse	Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung	Median	Minimum	Maximum
0	69,81 $\pm$ 12,05	68,5	50	102
1	70,38 $\pm$ 12,19	67,5	55	106
6	68,75 $\pm$ 12,48	65,5	55	104
8	63,94 $\pm$ 10,96	63,5	46	89
10	60,81 $\pm$ 15,60	60,5	43	92
14	51,19 $\pm$ 7,04	51	41	63
15	52,38 $\pm$ 10,08	53	40	80
16	59,06 $\pm$ 10,44	57	43	80
20	51,56 $\pm$ 6,27	52	41	66
25	52,25 $\pm$ 6,04	53,5	40	60
26	58,5 $\pm$ 15,38	57	42	110
30	57,94 $\pm$ 9,18	57,5	42	79
31	58,25 $\pm$ 8,39	57	45	82
34	58,44 $\pm$ 10,06	58,5	43	87
35	56,81 $\pm$ 7,82	55,5	40	71



Mittlerer Arterieller Blutdruck (mmHg)

Zeitachse	Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung	Median	Minimum	Maximum
0	96,75 $\pm$ 16,06	93	75	138
1	97,06 $\pm$ 15,96	93,5	76	137
6	95,38 $\pm$ 17,40	89	73	138
8	88,19 $\pm$ 15,21	87,5	61	121
10	78,19 $\pm$ 19,41	76,5	53	117
14	67,31 $\pm$ 8,87	67	52	86
15	67,94 $\pm$ 8,03	69,5	53	83
16	79,00 $\pm$ 13,98	77,5	59	109
20	68,19 $\pm$ 7,06	68	54	82
25	68,00 $\pm$ 6,14	69,5	52	74
26	72,81 $\pm$ 16,38	71	52	126
30	73,50 $\pm$ 10,63	73	56	99
31	76,94 $\pm$ 11,10	74,5	60	103
34	76,56 $\pm$ 9,44	75	62	106
35	75,75 $\pm$ 10,75	75	62	104

Herzfrequenz (min<sup>-1</sup>)

Zeitachse	Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung	Median	Minimum	Maximum
0	62,56 $\pm$ 11,47	59,5	44	83
1	62,38 $\pm$ 10,51	62,5	44	78
6	60,81 $\pm$ 10,90	59	44	77
8	58,56 $\pm$ 9,76	56,5	43	76
10	59,94 $\pm$ 8,32	60	45	75
14	58,19 $\pm$ 8,45	59	44	71
15	57,94 $\pm$ 8,88	58,5	44	74
16	58,62 $\pm$ 8,96	57,5	46	76
20	57,44 $\pm$ 8,21	58	43	72
25	57,25 $\pm$ 8,26	58	42	71
26	56,69 $\pm$ 8,04	58,5	41	68
30	56,31 $\pm$ 6,97	59	42	67
31	56,69 $\pm$ 7,89	59	41	67
34	56,81 $\pm$ 8,07	59	40	70
35	58,44 $\pm$ 9,72	59	48	84

## Gruppe B

Systolischer Arterieller Blutdruck (mmHg)

Zeitachse	Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung	Median	Minimum	Maximum
0	158,06 $\pm$ 30,86	164,5	91	196
1	157,13 $\pm$ 29,26	162	90	194
6	157,75 $\pm$ 27,87	159,5	108	203
8	126,06 $\pm$ 38,81	119	76	206
10	109,06 $\pm$ 30,21	107,5	76	178
14	107,06 $\pm$ 21,64	104	70	162
15	105,44 $\pm$ 20,52	104	67	152
16	111,94 $\pm$ 17,46	112	71	142
20	107,19 $\pm$ 16,39	105	86	137
25	108,75 $\pm$ 16,01	107	81	139
26	112,50 $\pm$ 14,00	113,5	87	142
30	112,25 $\pm$ 16,94	113,5	83	139
31	112,31 $\pm$ 15,68	113	83	143
34	111,19 $\pm$ 14,99	112,5	83	147
35	112,31 $\pm$ 16,08	114	85	148

Diastolischer Arterieller Blutdruck (mmHg)

Zeitachse	Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung	Median	Minimum	Maximum
0	76,75 $\pm$ 20,20	76	49	131
1	76,00 $\pm$ 18,11	76,5	48	119
6	75,38 $\pm$ 15,44	76,5	49	105
8	59,44 $\pm$ 17,55	62	29	98
10	54,69 $\pm$ 13,70	55,5	26	80
14	57,06 $\pm$ 17,03	53	28	106
15	56,94 $\pm$ 16,54	52	31	105
16	58,81 $\pm$ 13,19	55	31	81
20	55,63 $\pm$ 12,10	54	28	79
25	57,94 $\pm$ 11,74	54,5	36	80
26	61,38 $\pm$ 13,26	58	36	91
30	60,44 $\pm$ 10,46	58	37	83
31	60,19 $\pm$ 10,48	58	36	79
34	60,31 $\pm$ 10,19	58,5	37	76
35	61,81 $\pm$ 12,93	57	38	89

Mittlerer Arterieller Blutdruck (mmHg)

Zeitachse	Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung	Median	Minimum	Maximum
0	99,63 $\pm$ 20,86	103,5	64	129
1	98,88 $\pm$ 20,92	103,5	64	130
6	98,50 $\pm$ 20,89	100,5	63	137
8	76,75 $\pm$ 25,27	75,5	46	136
10	70,19 $\pm$ 19,80	70	40	107
14	68,94 $\pm$ 11,61	71	45	88
15	69,19 $\pm$ 11,15	68	49	85
16	72,44 $\pm$ 14,00	70	49	100
20	69,13 $\pm$ 12,75	69,5	46	96
25	72,44 $\pm$ 11,92	71,5	55	97
26	72,56 $\pm$ 10,31	73	54	98
30	75,69 $\pm$ 11,04	76,5	54	96
31	75,75 $\pm$ 11,28	74,5	54	100
34	73,25 $\pm$ 12,43	74,5	51	100
35	74,19 $\pm$ 11,11	73,5	54	102

Herzfrequenz (min<sup>-1</sup>)

Zeitachse	Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung	Median	Minimum	Maximum
0	64,13 $\pm$ 9,61	65,5	39	84
1	64,00 $\pm$ 10,16	65	37	84
6	65,13 $\pm$ 11,43	64	40	85
8	59,31 $\pm$ 11,12	60	31	75
10	61,00 $\pm$ 9,37	60,5	44	79
14	64,13 $\pm$ 8,46	65,5	45	78
15	64,06 $\pm$ 8,21	66	45	75
16	64,81 $\pm$ 7,82	66	46	77
20	62,88 $\pm$ 8,11	63	46	77
25	62,63 $\pm$ 8,04	61	46	78
26	63,19 $\pm$ 9,31	61,5	47	78
30	63,75 $\pm$ 8,86	63	48	81
31	62,13 $\pm$ 8,23	61	44	76
34	61,94 $\pm$ 8,13	62,5	44	75
35	60,13 $\pm$ 8,40	59,5	43	73

---

## **9 Literatur**

### **1.Abt K**

Descriptive data analysis: a concept between confirmatory and exploratory data analysis.  
Methods Inf.Med. 26: 77-88, 1987

### **2.Abt K**

Planning controlled clinical trials on the basis of descriptive data analysis.  
Methods Inf.Med. 10: 777-95, 1991

### **3.Achermann P, Borbely AA**

Dynamics of EEG slow wave activity during physiological sleep and after administration of benzodiazepine hypnotics.  
Hum.Neurobiol. 6: 203-10, 1987

### **4.Avramov MN, Smith I, White PF**

Interactions between midazolam and remifentanyl during monitored anesthesia care.  
Anesthesiology 85: 1283-9,1996

### **5.Bimar J, Bellville JW**

Arousal reactions during anesthesia in man.  
Anesthesiology 47: 449-54,1977

### **6.Bischoff P**

Perioperatives EEG-Monitoring: Untersuchungen zu elektrophysiologischen Arousal-Mechanismen.  
Anesthesiol.Intensivmed.Notfallmed.Schmerzther. 29: 322-9,1994

### **7. Bischoff P, Kochs E, Droese D, Meyer-Moldenhauer WH, Schulte aE**

Topographisch-quantitative EEG-Analyse der paradoxen Arousal-Reaktion.  
Anaesthesist. 42: 142-8, 1993

### **8.Bogartz M**

Recall of surgery for major trauma.  
Anesthesiology 61: 1-2, 1984

- 
- 9. Bovill JG, Sebel PS, Blackburn CL, Heykants J**  
The pharmacokinetics of alfentanil (R39209): a new opioid analgesic.  
Anesthesiology 57: 439-43, 1983
- 10. Bovill JG, Sebel PS, Wauquier A, Rog P, Schuyt HC**  
Influence of high-dose alfentanil anaesthesia on the electroencephalogram: correlation with plasma concentrations.  
Br.J.Anaesth. 55: 199S-209S, 1983
- 11. Bowdle TA, Ward RJ**  
Induction of anesthesia with small doses of sufentanil or fentanyl: dose versus EEG response, speed of onset, and thiopental requirement.  
Anesthesiology 70: 26-30, 1989
- 12. Bronzino J**  
Quantitative analysis of the EEG - general concepts and minimal studies.  
Trans biomed Engng. 31: 850-6, 1996
- 13. DeSouza G, Lewis MC, TerRiet MF**  
Severe bradycardia after remifentanil.  
Anesthesiology 87: 1019-20, 1997
- 14. Dietsch, G.**  
Fourier-Analyse von Elektroenzephalogrammen des Menschen.  
Pflügers Arch: 230, 106-112, 1932
- 15. Dinkel M, Schweiger H, Rügheimer E**  
Risikominimierung in der Gefäßchirurgie durch zentralnervöses Ischämiemonitoring.  
Klin.Anesthesiol.Intensivther. 46:208-26, 1994
- 16. Duthie DJ, Stevens JJ, Doyle AR, Baddoo HH**  
Remifentanil and coronary artery surgery.  
Lancet 345: 649-50, 1995
- 17. Duthie DJ, Stevens JJ, Doyle AR, Baddoo HH, Gupta SK, Muir KT, Kirkham AJ**  
Remifentanil and pulmonary extraction during and after cardiac anesthesia.  
Anesth.Analg. 84: 740-4, 1997

- 
- 18. Egan TD, Lemmens HJ, Fiset P, Hermann DJ, Muir KT, Stanski DR, Shafer SL**  
The pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanyl (GI87084B) in healthy adult male volunteers.  
Anesthesiology 79: 881-92, 1993
  - 19. Egan TD, Minto CF, Hermann DJ, Barr J, Muir KT, Shafer SL**  
Remifentanyl versus alfentanil: comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy adult male volunteers.  
Anesthesiology 84: 821-33, 1996
  - 20. Fink M, Irwin P**  
Pharmacodynamic analyses using quantitative EEG data.  
Psychopharmacol.Bull. 12: 55-9, 1976
  - 21. Fink M, Weinfeld RE, Schwartz MA, Conney AH**  
Blood levels and electroencephalographic effects of diazepam and bromazepam.  
Clin.Pharmacol.Ther. 20: 184-91, 1976
  - 22. Glass PS, Gan TJ, Howell S**  
A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl.  
Anesth.Analg. 89: S7-14, 1999
  - 23. Glass PS, Hardman D, Kamiyama Y, Quill TJ, Marton G, Donn KH, Grosse CM, Hermann D**  
Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultra-short- acting opioid: remifentanyl (GI87084B).  
Anesth.Analg. 77: 1031-40, 1993
  - 24. Gold MI, Watkins WD, Sung YF, Yarmush J, Chung F, Uy NT, Maurer W, Clarke MY, Jamerson BD**  
Remifentanyl versus remifentanyl/midazolam for ambulatory surgery during monitored anesthesia care.  
Anesthesiology 87: 51-7, 1997

- 
- 25. Greenberg M**  
Intraoperative awareness and hypertensive crisis during high-dose fentanyl-diazepam-oxygen-anaesthesia.  
Anesth.Analg. 62: 698-700, 1983
- 26. Greenblatt DJ, Ehrenberg BL, Gunderman J, Locniskar A, Scavone JM, Harmatz JS, Shader RI**  
Pharmacokinetic and electroencephalographic study of intravenous diazepam, midazolam, and placebo.  
Clin.Pharmacol.Ther. 45: 356-65, 1989
- 27. Guedel AE**  
Inhalation anaesthesia: A fundamental guide.  
Maximillan, New York, 1951
- 28. Haidar SH, Moreton JE, Liang Z, Hoke JF, Muir KT, Eddington ND**  
The pharmacokinetics and electroencephalogram response of remifentanyl alone and in combination with esmolol in the rat.  
Pharm.Res. 14: 1817-23, 1997
- 29. Hall KD, Talton IH, Fox E, Klein FF, Christian C, Jobsis FF**  
Gehirnfunktion und Bewußtseinslage während der Fentanylnarkose in der Herzchirurgie. Anaesthesist. 35: 226-30, 1996
- 30. Hempelmann G, Seitz W, Piepenbrock S, Meixner P, Schaps D, Schleussner E**  
Hämodynamische Reaktionen von Fentanyl während herzchirurgischer Eingriffe.  
Anaesthesist. 31: 103-10, 1982
- 31. Jaspers HH**  
The ten twenty system of the international federation.  
Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol. 10: 371-5, 1958
- 32. Kapila A, Glass PS, Jacobs JR, Muir KT, Hermann DJ, Shiraishi M, Howell S, Smith RL**  
Measured context-sensitive half-times of remifentanyl and alfentanil.  
Anesthesiology 83: 968-75, 1995

- 
- 33. Kochs E**  
Zerebrales Monitoring.  
Anesthesiol.Intensivmed.Notfallmed.Schmerzther. 26: 363-74, 1991
- 34. Kochs E**  
Kann das EEG einen Beitrag zur Narkosetiefenbestimmung leisten?  
Anesthesiol.Intensivmed.Notfallmed.Schmerzther. 29: 319-21, 1994
- 35. Kochs E, Schulte aE**  
Neurophysiologisches Monitoring (Elektroenzephalogramm, evozierte Potentiale) und Benzodiazepinwirkung.  
Anasth.Intensivther.Notfallmed. 23: 145-52, 1988
- 36. Kubicki S, Freund G, Henschel FW, Schoppenhorst M**  
Fentanyl und Sufentanil im elektroenzephalographischen Vergleich.  
Anaesthesist. 26: 333-42, 1977
- 37. Larsen R, Sonntag H, Schenk HD, Radke J, Hilfiker O**  
Die Wirkungen von Sufentanil und Fentanyl auf Hämodynamik, Coronardurchblutung und myokardialen Metabolismus des Menschen.  
Anaesthesist. 29: 277-9, 1980
- 38. Lehmann D**  
Methods of analysis of brain electrical and magnetic signals.  
Elsevier Science Publishers, EEG-Handbook Vol 1: 309-54, 1994
- 39. Levy WJ**  
Intraoperative EEG patterns: implications for EEG monitoring.  
Anesthesiology 60: 430-4, 1984
- 40. Low JM**  
Studies of anaesthesia in relation to hypertension : Adrenergic responses to larygokopy.  
Br.J.Anaesth. 58: 571-7, 1986



- 
- 41. Mandema JW, Kuck MT, Danhof M**  
Differences in intrinsic efficacy of benzodiazepines are reflected in their concentration-EEG effect relationship.  
Br.J.Pharmacol. 105: 164-70, 1992
- 42. Mandema JW, Sansom LN, Dios-Vieitez MC, Hollander-Jansen M, Danhof M**  
Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the electroencephalographic effects of benzodiazepines. Correlation with receptor binding and anticonvulsant activity.  
J.Pharmacol.Exp.Ther. 257: 472-8, 1991
- 43. Michelsen LG, Hug CCJ**  
The pharmacokinetics of remifentanyl.  
J.Clin.Anesth. 8: 679-82, 1996
- 44. Mummaneni N**  
Awareness and Recall with high-dose fentanyl-oxygen-anaesthesia.  
Anesth.Analg. 59: 948-9, 1980
- 45. Müller H, Schleussner E, Stoyanov M, Kling D, Hempelmann G**  
Hämodynamische Wirkungen und Charakteristika der Narkoseeinleitung mit Midazolam. Arzneimittelforschung. 31: 2227-32, 1981
- 46. Myers RR, Stockard JJ, Saidman LJ**  
Monitoring of cerebral perfusion during anesthesia by time-compressed Fourier analysis of the electroencephalogram.  
Stroke 8: 331-7, 1977
- 47. Philip BK**  
The use of remifentanyl in clinical anesthesia.  
Acta Anaesthesiol.Scand.Suppl. 109:170-3: 170-3, 1996
- 48. Pichlmayr I, Lips U**  
Diazepam-Effekte im Elektroenzephalogramm.  
Anästhesist. 29: 317-27, 1980
- 49. Prüll G**  
EEG-Meßwertanalyse zur Diagnostik und Verlaufskontrolle zerebraler Gefäßverschlüsse. Med.Klin. 65: 1328-34, 1970

- 
- 50. Prys-Roberts C, Greene LT, Meloche R, Foex P**  
Studies of anaesthesia in relation to hypertension. II: Hemodynamic consequences of induction and endotracheal intubation.  
Br.J.Anaesth. 80: 106-22, 1998
- 51. Ranta S, Jussila J, Hynynen M**  
Recall of awareness during cardiac anaesthesia: influence of feedback information to the anaesthesiologist.  
Acta Anaesthesiol.Scand. 40: 554-60, 1996
- 52. Reves JG, Fragen RJ, Vinik HR, Greenblatt DJ**  
Midazolam: pharmacology and uses.  
Anesthesiology 62: 310-24, 1985
- 53. Royston D**  
Remifentanyl in cardiac surgery.  
Eur.J.Anaesthesiol.Suppl. 10:77-9: 77-9, 1995
- 54. Russell D, Royston D, Rees PH, Gupta SK, Kenny GN**  
Effect of temperature and cardiopulmonary bypass on the pharmacokinetics of remifentanyl. Br.J.Anaesth. 79: 456-9, 1997
- 55. Sachs L**  
Angewandte Statistik, Anwendung statistischer Methoden.  
Springer, Berlin 380-420, 1992
- 56. Schulte aE, Kochs E**  
Mehr Narkosesicherheit durch EEG-Monitoring.  
Anesthesiol.Intensivmed.Notfallmed.Schmerzther. 26: 361-2, 1991
- 57. Schultz A, Schultz B, Grouven U, Schulz A, Schindelhauer P, Pichlmayr I**  
Zur Ableitungsauswahl für ein EEG-Monitoring in der Anästhesie.  
Anaesthesist. 44: 473-7, 1995
- 58. Schultz B, Schultz A, Grouven U, Zander I, Pichlmayr I**  
Veränderungen des Narkose-EEG mit dem Lebensalter.  
Anaesthesist. 44: 467-72, 1995

- 
- 59. Schwilden H, Stoeckel H**  
Untersuchungen über verschiedene EEG-Parameter als Indikatoren des Narkosezustandes. *Anasth.Intensivther.Notfallmed.* 15: 279-86, 1980
- 60. Sebel PS, Bovill JG, Wauquier A, Rog P**  
Effects of high-dose fentanyl anesthesia on the electroencephalogram. *Anesthesiology* 55: 203-11, 1981
- 61. Sebel PS, Hoke JF, Westmoreland C, Hug CCJ, Muir KT, Szlam F**  
Histamine concentrations and hemodynamic responses after remifentanyl. *Anesth.Analg.* 80: 990-3, 1995
- 62. Stephan H, Sonntag H, Lange H, Lupke K**  
Die Wirkungen von Sufentanil in hohen Dosen auf die Hämodynamik und die elektroenzephalographische Aktivität von Koronarkranken. *Anästhesist.* 38: 510-8, 1989
- 63. Tempe DK, Siddiquie RA**  
Awareness during cardiac surgery. *J.Cardiothorac.Vasc.Anesth.* 13: 214-9, 1999
- 64. Thompson JP, Hall AP, Russell J, Cagney B, Rowbotham DJ**  
Effect of remifentanyl on the haemodynamic response to orotracheal intubation. *Br.J.Anaesth.* 80: 467-9, 1998
- 65. Veselis RA, Reinsel R, Alagesan R, Heino R, Bedford RF**  
The EEG as a monitor of midazolam amnesia: changes in power and topography as a function of amnesic state. *Anesthesiology* 74: 866-74, 1991
- 66. Vinik HR, Kissin I**  
Rapid development of tolerance to analgesia during remifentanyl infusion in humans. *Anesth.Analg.* 86: 1307-11, 1998

- 
- 67. Westmoreland CL, Hoke JF, Sebel PS, Hug CCJ, Muir KT**  
Pharmacokinetics of remifentanyl (GI87084B) and its major metabolite (GI90291) in patients undergoing elective inpatient surgery.  
Anesthesiology 79: 893-903, 1993
- 68. White PF, Boyle WA**  
Relationship between hemodynamic and electroencephalographic changes during general anesthesia.  
Anesth.Analg. 68: 177-81, 1989
- 69. Zickmann B, Boldt J**  
Narkose in der Herzchirurgie.  
Anästhesiol.Intensivmed.Notfallmed.Schmerzther. 26: 237-45, 1991
- 70. Zickmann B, Boldt J, Schindler E, Wulf K, Dapper F, Hempelmann G**  
Topographische Elektroenzephalometrie während Narkoseeinleitung mit Ketamin-Midazolam.  
Anästhesist. 43 Suppl 2: S59-S67, 1994
- 71. Zickmann B, Boldt J, Wulf K, Hofmann HC, Thiel A, Hempelmann G**  
Topographische Änderungen der hirnelektrischen Aktivität nach Prämedikation mit Flunitrazepam.  
Anästhesiol.Intensivmed.Notfallmed.Schmerzther. 29: 330-7, 1994

## **Danksagung**

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. G. Hempelmann für die Möglichkeit der Dissertation innerhalb seiner Abteilung sowie der Unterstützung während und nach der Durchführung dieser Arbeitsstellung.

Als weiteres möchte ich mich ganz besonders bei Herrn PD. Dr. Zickmann für die Themenstellung bedanken. Aufgrund seiner außergewöhnlich guten fachlichen und persönlichen Betreuung war eine zügige Durchführung dieser Dissertation möglich.

Bei Herrn Dr. Kai Wulf bedanke ich mich für eine Betreuung, die seinesgleichen sucht. Sein Engagement, die jederzeit tatkräftige Unterstützung, sowie die wissenschaftliche Zusammenarbeit waren immer vorbildlich.

Für die Unterstützung bei der Datenakquisition möchte ich Frau C. Pottkämper danken.

Herrn Carlos Hoffmann möchte ich danken für die Unterstützung in der statistischen Auswertung der gesammelten Daten.

Ein ganz besonderer Dank geht an meine Eltern. Ohne ihre Unterstützung hätte ich in meinem Leben nie soviel erreicht. Nicht zu vergessen natürlich meine Geschwister und mein Schwager. Sie standen mir immer mit Rat und Tat zur Seite.

## Lebenslauf

Name: Corinna Och  
Geburtsdatum: 16.04.1973  
Geburtsort: Fulda  
Staatsangehörigkeit: Deutsche  
Familienstand: ledig  
Konfession: römisch-katholisch  
Eltern: Karl Och, Dipl.-Ing.  
Gertrud Och  
Geschwister: Bernd Och, Dipl.-Ing.  
Sandra Klein, geb. Och, Dipl.-Volkswirtin

### *Schulischer Werdegang*

1979 – 1983 Bonifatiuschule, Fulda  
1983 – 1989 Marienschule, Fulda (Staatl. anerkannte Privatschule)  
1989 – 1992 Marianum, Fulda (Staatl. anerkannte Privatschule)

### *Hochschulstudium*

WS 1992 / '93 Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg (01. FS. Humanmedizin)  
SS 1993 Albert-Ludwigs-Universität Freiburg (02. FS. Humanmedizin)  
WS 1993 / '94 Phillips-Universität Marburg (01. FS. Diplom-Biologie)  
SS 1994 – SS 1998 Justus-Liebig-Universität Gießen (03. – 11. FS. Humanmedizin)

- Ärztliche Vorprüfung im Herbst 1995
- Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung im Herbst 1996
- Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung im Herbst 1998
- Praktisches Jahr in den Fächern Innere Medizin, Chirurgie und im Wahlfach Anästhesie am Klinikum der JLU Gießen
- Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung am 21.10.1999

### *Berufstätigkeit*

01.12.1999 – 31.05.2001 Ärztin im Praktikum  
Abteilung für Anaesthesiologie und Operative Intensivmedizin  
am Klinikum der JLU Gießen

Corinna Och